



TRAVAIL FAIT DANS LES SERVICES DE MM. LES Prs BOUCHARD ET DÉJERINE
ET DE M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ E. LAUNOIS
et pour la partie expérimentale dans le Laboratoire des Travaux pratiques de physiologie

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1903 — N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 11 Février 1903, à 1 heure

PAR

Jean CAMUS

NÉ A NEMOURS, LE 27 AOUT 1872
INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS
PRÉPARATEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

LES HÉMOGLOBINURIES

(ÉTUDE PATHOGÉNIQUE)

PRÉSIDENT : M. DÉJERINE, professeur.

JUGES. MM. BLANCHARD, professeur.
LAUNOIS, BEZANÇON, agrégés.

PARIS

C. NAUD, ÉDITEUR

3, RUE RACINE, 3

1903

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM.
Anatomie	POIRIER.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL. BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils	BERGER.
Pharmacologie et Matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	PROUST.
Médecine légale	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DEJERINE.
Pathologie comparée et expérimentale	CHANTEMESSE.
Clinique médicale	DEBOVE. LANDOUZY. HAYEM. DIEULAFOY.
Clinique des maladies des enfants	GRANCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	TERRIER. DUPLAY. LE DENTU. TILLAUX.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchement	PINARD. BUDIN.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.

Agrégés en exercice.

MM.

ACHARD.
AUVRAY.
BEZANÇON.
BONNAIRE.
BROCA (AUG.).
BROCA (ANDRÉ).
CHASSEVANT.
CUNÉO.
DEMELIN.
DESGREZ.
DUPRÉ.
FAURE.
GILLES DE LA TOURETTE.
GOSSET.
GOUJET.
GUIART.
HARTMANN.
JEANSELME.
LANGLOIS.
LAUNOIS.
LEGRY.
LEGUEU.
LEPAGE.
MARION.
MAUCLAIRE.
MERY.
POTOCKI.
REMY.
RENON.
RICHAUD.
RIEFFEL, chef des trav. anat.
TEISSIER.
THIERY.
THIROLOIX.
THOINOT.
VAQUEZ.
WALLICH.
WALTHER.
WIDAL.
WURTZ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BOUCHARD

MEMBRE DE L'INSTITUT

(Externat 1898. — Internat 1900.)

EN TÉMOIGNAGE DE MA RECONNAISSANCE
ET DE MA RESPECTUEUSE AFFECTION.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DÉJERINE

(Internat 1902.)

A MES MAITRES D'INTERNAT

MM. CUFFER, 1899
LE NOIR, 1900
LAUNOIS, 1901

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MM. LES PROFESSEURS BERGER, DIEULAFOY
MM. AUCLAIR, BOULLOCHE, CHARRIER, CHARRIN
DUPRÉ, GUINON, LAMY, MARFAN, MICHAUX
J. RENAULT, RENON, SOUPAULT

A MES MAITRES DANS LES LABORATOIRES

MM. LABORDE, RICHET

A MM. L. CAMUS ET GLEY

Qui ont été mes premiers maitres dans la méthode expérimentale, qui ont toujours rendu mon travail plus facile et souvent agréable.

INTRODUCTION

En choisissant l'hémoglobinurie comme sujet de recherches nous avons voulu prendre une partie très limitée de la pathologie et essayer de l'éclairer à l'aide des méthodes nouvelles dont la médecine s'est enrichie dans ces dernières années. A la physiologie nous avons emprunté ses procédés expérimentaux, à la physique la colorimétrie et la cryoscopie, à la chimie ses procédés pour la recherche du fer dans l'urine; à l'histo-physiologie ses données récentes sur l'hémolyse (1).

Nous pensons que c'est en agissant ainsi, en s'aidant des méthodes acquises chaque jour par les sciences voisines qu'on peut arriver à comprendre et à expliquer en médecine ce que nos devanciers n'ont pu qu'observer et à donner un intérêt nouveau à des faits dont l'interprétation sans la lumière de ces méthodes reste indéfiniment dans le domaine des hypothèses.

---

(1) Nous remercions bien sincèrement MM. Meillère, Nicloux et Pettit qui nous ont aidé à plusieurs reprises de leurs conseils au cours de ce travail.

Définition. — L'hémoglobinurie est la miction d'urine et d'hémoglobine libre. On a d'une façon expressive appelé l'hématurie « le pissement du sang ». On peut dire de même de l'hémoglobinurie qu'elle est le pissement d'hémoglobine.

Historique. — Nous n'avons nullement l'intention de faire un travail complet en tout point sur l'hémoglobinurie. Nous voulons seulement exposer des recherches personnelles visant surtout la pathogénie, aussi serons-nous bref sur la partie historique. Nous ne nous arrêterons qu'aux noms d'auteurs qui nous intéressent au point de vue de la pathogénie. Dressler en 1854 entrevoit l'hémoglobinurie. Harley en 1864 en observe un cas et il le nomme « intermittent hœmaturia », il ne semble pas avoir eu une idée précise de cette affection. Pavy montre l'absence de globules rouges dans l'urine. Lichtheim a le mérite de la différencier nettement de l'hématurie « periodische hemoglobinurie ».

Les premières descriptions en France sont dues à Clément et à Mesnet, 1881, qui insista sur l'influence du froid.

En dehors du froid on incrimina bientôt plusieurs infections et intoxications (voir étiologie). Puis des discussions s'engagèrent sur le mécanisme de l'hémoglobinurie.

Lichtheim admit la destruction des globules rouges dans les vaisseaux. Murri et Boas insistèrent sur la moindre résistance des globules rouges. Ponfick évalua à 1/60 de la masse du sang la destruction nécessaire pour causer

de l'hémoglobinurie. Ehrlich en liant le doigt d'un hémoglobinurique et en le refroidissant vit que le sérum de ce doigt contenait de l'hémoglobine en liberté, il conclut à l'altérabilité plus grande des globules par le froid ; il émit aussi l'hypothèse d'une substance hémolysante sécrétée par les vaisseaux. Mais d'un autre côté Hayem vit que les globules rouges d'hémoglobinuriques résistaient parfaitement au froid et que le sérum de ces malades au début de la coagulation ne contenait pas d'hémoglobine et que plus tard le caillot se redissolvait. Il vit encore que le plus souvent les crises d'hémoglobinurie n'étaient pas suivies d'une anémie intense. De tous ces faits il conclut contre l'opinion régnante qu'il n'y avait pas d'hémoglobinémie précédant l'hémoglobinurie. Et de fait si certains auteurs avaient signalé de l'hémoglobine libre dans le sérum, d'autres auteurs, Mackensie, Rosenbach, Robin, Hayem lui-même n'en ont pas trouvé.

Quant à la résistance des globules diminuée dans le cas de Vaquez et Marcano, elle a été trouvée normale par Boisson.

Loumeau et Peytoureau de leur côté ne purent observer la redissolution du caillot signalée par Hayem.

Avec Hayem, Robin (1888), Lépine, prenait place l'hémoglobinurie rénale ; pour Robin deux éléments sont nécessaires : 1° une modification dans la nutrition et la résistance des globules, 2° une congestion rénale. Lépine admit que les globules rouges tombant au niveau des glomérules dans un liquide analogue à l'eau distillée se dissolvaient, tandis que plus bas au niveau des tubes du

rein la dissolution n'était plus possible. Il admet d'ailleurs qu'une seule explication ne peut convenir à tous les cas d'hémoglobinurie.

Mackensie antérieurement avait émis l'hypothèse d'une destruction des globules pressés mécaniquement dans les glomérules.

Aucune de ces hypothèses ne fut jamais démontrée. Van Rossen avait supposé la destruction des globules rouges par les oxalates de l'urine, hypothèse réfutée par plusieurs auteurs surtout par Hayem, Murri et Lépine. Pour Murri deux conditions sont nécessaires : hyposthénie des centres vaso-moteurs et état maladif des organes hématopoiétiques.

Rosenbach constate l'absence d'hémoglobine dans le sérum et de débris de globules dans le sang. Il suppose la formation anormale d'hémoglobine par les organes qui sont chargés de la produire, et le passage de cette hémoglobine dans l'urine sans destruction de globules.

Bastianelli, Ralfe montrèrent que des crises d'albuminurie pouvaient alterner avec des crises d'hémoglobinurie. Plusieurs auteurs insistèrent sur l'influence des exercices musculaires sur les crises d'hémoglobinurie et en particulier Fleischer, Strubing, Dickinson, Henrot, Robin.

Grâce aux médecins vétérinaires et surtout à Lucet en France l'attention fut attirée du côté des muscles dans l'hémoglobinurie du cheval. Des théories furent édifiées sur l'influence de la fatigue, du froid (Lassar et Nasarof, Fröhner, Lucet, Schindelka).

L'action du système nerveux en particulier sur les

vaso-moteurs fut invoquée par Chvosteak, Botkin, Rosenthal, Eulenbourg, Murri, Henoque, Barth.

Une expérience de Chauffard montra qu'un refroidissement de la main isolée du reste de la circulation, par un lien, pouvait occasionner une crise et permit de faire jouer un rôle au système nerveux. Vitali conclut de recherches récentes que les globules rouges fragmentés dans la circulation sont repris par la rate et l'hémoglobine mise en liberté dans cet organe repasse dans la circulation et traverse le rein.

Les recherches anatomo-pathologiques de Ponfick, Kelsch et Kiener, Dieulafoy et Widal établirent que l'élimination de l'hémoglobine par le rein se fait par l'épithélium des tubes et non par les glomérules.

Dans ce rapide historique de la pathogénie nous relevons de nombreuses contradictions.

Nous voyons cependant que les théories émises au sujet de l'hémoglobinurie chez l'homme peuvent se ramener à deux principales. Une première théorie admet une destruction préalable des globules rouges dans le sang, une hémoglobinémie précédant l'hémoglobinurie. La seconde théorie s'appuyant sur la constatation fréquente d'absence d'hémoglobine dans le sérum des malades admet la destruction des globules rouges dans le rein. Cette explication ingénieuse a sa raison d'être dans l'insuffisance de la précédente, mais elle ne s'appuie pas sur des données expérimentales ou cliniques. Ce n'est qu'une hypothèse. Une autre explication avait été proposée par Van Rossen : qui supposait la destruction des globules rouges par l'urine. Cette hypothèse qui ne

put jamais être démontrée, qui fut même infirmée par des expériences est à l'heure actuelle universellement abandonnée, on ne la mentionne dans les traités qu'au point de vue historique.

Division. — Toutes ces hypothèses supposent que l'hémoglobinurie est due à l'hémoglobine des globules rouges en quelque point de l'organisme que se fasse leur destruction.

Partant de cette idée admise, nous étudierons donc d'abord l'hémoglobinurie causée par la dissolution des globules rouges. Mais nous verrons à la fin de ce premier chapitre que la destruction des globules rouges ne saurait expliquer tous les faits cliniques observés et qu'il est nécessaire d'invoquer un autre mécanisme. Nous arriverons ainsi à chercher dans l'hémoglobine du muscle la cause de certaines hémoglobinuries.

Enfin étudiant l'action de l'urine sur les globules rouges, nous comprendrons comment l'hypothèse de leur destruction dans l'urine ne put être démontrée et comment à la lumière des données modernes sur l'hémolyse il est possible d'établir cliniquement et expérimentalement un type d'hémoglobinurie urinaire.

Il résulte de ce rapide exposé que l'on ne peut plus admettre aujourd'hui une seule pathogénie pour expliquer les hémoglobinuries et que notre travail aura pour but d'établir trois pathogénies différentes :

1° L'hémoglobinurie globulaire ;

2° L'hémoglobinurie musculaire ;

3° L'hémoglobinurie urinaire.

HÉMOGLOBINURIE GLOBULAIRE

Le sang contient dans ses globules rouges une forte proportion d'hémoglobine. Ces globules rouges sont assez fragiles et peuvent par l'intermédiaire de causes multiples laisser échapper leur hémoglobine. Quand pour la première fois on remarqua que l'urine contenait de l'hémoglobine en l'absence de globules rouges, on pensa que ces derniers avaient dû se détruire dans le sang circulant et que leur matière colorante avait filtré seule au niveau du rein. C'était l'idée la plus simple, celle qui se présentait la première à l'esprit ; elle fut admise d'abord à l'exclusion de toute autre.

Il est certain que des agents toxiques pour les globules rouges introduits en assez grande quantité dans la circulation peuvent amener une destruction considérable d'hématies et occasionner de l'hémoglobinurie. La preuve en est faite par la numération des globules rouges qui montre une diminution de leur nombre coïncidant avec le passage d'hémoglobine dans l'urine ; elle est encore faite par la clinique et l'expérimentation. Les causes de ces destructions globulaires peuvent se ranger en deux catégories :

a) Infectieuses ;
b) Toxiques.

a) ***Infectieuses.*** — La cause la plus fréquente que nous trouvons dans ce groupe est le paludisme.

Beaucoup d'auteurs, Kelsch et Kiener, Krogius et Hellens, Boisson, Rendu et Poulain et plusieurs autres en ont rapporté des cas. L'hématozooaire décrit par Laveran agissant directement sur les globules rouges les détruirait et mettrait leur hémoglobine en liberté (Manson, Pailloz). Dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique, Koch pense que l'hémoglobinurie dépend plus d'une intoxication que d'une infection. Robin a signalé l'hémoglobinurie dans la pneumonie, Cnapf dans la scarlatine et la rougeole, Wagner dans le tétanos, Lion dans une infection par le proteus vulgaris, Naunym et Vogel dans la fièvre typhoïde. Babes a décrit chez le bœuf une hémoglobinurie bactérienne.

Bacaloglu a rapporté un cas d'hémoglobinurie concomitant avec la granulie. Dans la syphilis et l'hérédo-syphilis de nombreux cas ont été signalés en particulier par Murri, Courtois-Suffit, Comby, Legendre. Nous verrons plus loin qu'un certain nombre de cas d'hémoglobinurie qui précèdent ne s'expliquent pas forcément par des destructions globulaires dans le sang circulant.

b) ***Toxiques.*** — On a décrit l'hémoglobinurie au cours de plusieurs intoxications. Elle a été causée par l'hydrogène arsenié suivant les cas de Naunyn, Vogel, Chagnaud et Thézée, Eitner, Storch ; par l'acide pyrogal-

lique suivant Neisser, Dalché, l'acide phénique suivant Nieden, Werth et Krukenberg. Kober l'a vu à la suite d'administration de sulfonal, Simon et Maheu à la suite d'ingestion d'antipyrine. Stempel l'a vu apparaître sous l'influence du chlorate de potasse, et cet auteur a été lui-même atteint d'hémoglobinurie après intoxication par le gaz d'éclairage. La quinine est peut-être le corps qui a été le plus souvent incriminé. Pecori et Ascarelli ont rapporté des cas intéressants sur ce sujet. Carreau pense que la quinine exerce une action méthémoglobinisante et a retrouvé de la méthémoglobine dans l'urine. L'action de la quinine est certainement complexe, car les cas auxquels nous faisons allusion ont trait presque tous à des individus atteints par le paludisme de lésions des globules et des organes.

L'hémoglobinurie a encore été vue après des injections d'éther ou de glycérine, après des empoisonnements par les champignons, l'huile d'aniline. Le venin de serpent l'a également provoqué.

Sans avoir la prétention de faire une étiologie absolument complète, nous devons encore signaler les hémoglobinuries observées à l'époque des transfusions (Ponfick, Ribbert.) Ces faits sont faciles à comprendre aujourd'hui par les propriétés hémolysantes des sérums et l'explication devient fort simple : ou bien les globules rouges du sang transfusé étaient détruits par l'individu qui recevait le sang dans ses vaisseaux, ou bien les propres globules de l'individu injecté étaient dissous par le sang étranger. D'ailleurs la production simultanée des deux phénomènes est théoriquement possible. La

transfusion d'homme à homme ne met pas à l'abri d'une façon absolue contre cet accident. Nous avons nous-même rapporté le fait curieux et rare, il est vrai, de sérum humain détruisant des globules humains, il est probable que ces sérums injectés à d'autres individus auraient détruit leurs globules rouges et causé des accidents graves et entre autres de l'hémoglobinurie. Murri a vu l'hémoglobinurie dans l'ictère grave. MM. Gilbert et Lereboullet l'ont signalé en concomitance avec des troubles hépatiques.

Kober et Michaelis ont décrit des cas d'hémoglobinurie intéressants et d'une interprétation assez difficile. Kober a vu de l'hémoglobinurie après torsion du pédicule d'un kyste de l'ovaire, l'hémoglobinurie cessa à la suite de l'opération. Il constata que le kyste contenait un liquide hémorragique, il est probable qu'il y avait eu là une destruction de globules rouges et que l'hémoglobine libre avait passé brusquement et d'une façon massive dans la circulation au moment de la torsion du pédicule. Les parois du kyste étaient d'ailleurs infiltrées par le liquide hémorragique. — Un phénomène également difficile à préciser a dû se passer dans le cas de Michaelis où il s'agissait d'une hémorragie intrapéritonéale abondante suivie d'hémoglobinurie.

Si nous entrons dans le domaine expérimental nous trouverons nombre de substances capables de provoquer l'hémoglobinurie chez l'animal : eau distillée, glycérine, toluène-dyamine (Stadelmann), sérum d'anguille (L. Camus et Gley, Petit) ; il nous est impossible de les étudier toutes séparément.

Depuis que nous savons créer chez un animal un sérum hémolysant pour les globules d'un animal d'une autre espèce on a pu provoquer de l'hémoglobinurie par l'injection de semblables sérums chauffés (sensibilisatrice seule) ou non chauffés (sensibilisatrice et alexine) (Savtchenko, Levaditi, Lesné et Ravaut).

L'étude de ces substances nous apprendra peut-être si dans certaines conditions l'organisme peut produire des auto-lysines ou auto-sensibilisatrices capables d'amener de grandes destructions globulaires et de l'hémoglobinurie. Il nous est tout au plus permis aujourd'hui de supposer ce phénomène.

Signes cliniques. — Il n'existe pour ainsi dire pas de tableau clinique de l'hémoglobinurie par infection ou intoxication sanguine. Ce tableau varie avec chaque variété d'infection, d'intoxication, les symptômes dominants sont ceux qui caractérisent telle infection, telle intoxication ; quant à l'hémoglobinurie ce n'est souvent qu'un épisode de peu d'importance, qui doit parfois même passer inaperçu, masqué par les autres symptômes généraux souvent inquiétants que présente le malade.

Le seul signe important c'est la coloration rouge de l'urine.

Le *diagnostic* est fait quand après centrifugation de l'urine la coloration persiste et que l'on voit au spectroscope les deux bandes caractéristiques de l'oxy-hémoglobine.

Le *pronostic* on le comprend est essentiellement soumis à l'affection causale.

Nous ne nous étendrons pas plus longtemps sur la partie clinique de l'hémoglobinurie globulaire et nous allons l'étudier au point de vue expérimental dans ses causes, dans son mécanisme et dans les conditions qui peuvent ou non la faire varier.

(Pour les différentes pathogénies, voir historique).

Partie expérimentale de l'hémoglobinurie globulaire.

Nos expériences ont été faites sur des chiens et sur des lapins.

Nous préférons employer le chien qui se prête mieux à l'étude des éliminations rénales.

Nos chiens dans les cas où les expériences devaient être longues ou douloureuses étaient endormis par le chloralose. Cette substance introduite dans l'expérimentation par M. Richet a des avantages de première importance pour le physiologiste, elle permet de se passer d'un aide, elle procure un sommeil qui peut durer près d'un après-midi, elle modifie peu les fonctions physiologiques et en particulier laisse la pression artérielle à peu près intacte. Afin de surveiller le passage de l'hémoglobine nous mettions une sonde à demeure dans la vessie et l'urine était recueillie régulièrement de 5 en 5 minutes ou de 10 en 10 minutes. Le cathétérisme doit être fait avec grande précaution, l'urètre et la muqueuse vésicale du chien sont très sensibles, on a assez souvent de petites hémorragies gênantes pour l'interprétation des résultats.

INJECTION D'EAU DISTILLÉE

4 juillet 1902.

Chien de 12 kilogrammes.

	URINE	SANG
3 h. 32, injection dans veine saphène de 100 cc. eau distillée.	3 h. 05, normale.	3 h. 30, sang oxalaté (1), plasma normal.
	3 h. 41, pas d'hémoglobine.	3 h. 40, sang oxalaté, plasma rose pâle.
	3 h. 50 —	
	3 h. 55 —	
	4 h. 02 —	
3 h. 55, injection intraveineuse de 100 cc. eau distillée.	De 4 h. 02 à 4 h. 17, arrêt de la sécrétion urinaire, pas d'hémoglobine.	
	4 h. 25 —	4 h. 15, plasma rose, donne au colorimètre 0,151 d'hémoglobine p. 100 dans le plasma.
	4 h. 35 —	
	6 h. 30 —	
7 h. 05, injection de 300 cc. eau distillée.	7 h. 10, grosse hémoglobinurie rouge.	
	Pendant la nuit le chien urine 200 grammes d'urine rouge foncé.	

8 juillet.

Même chien que ci-dessus.

	URINE	SANG OXALATÉ
2 h. 55, injection intraveineuse de 50 cc. d'eau distillée.	2 h. 40, pas d'hémoglobine.	2 h. 50, plasma normal.
	3 h. 08 —	3 h. 45, *plasma rose.*
	3 h. 15 —	4 h. 04, plasma rouge.
	3 h. 26 —	
	4 h. 47 —	
3 h. 55, injection intraveineuse de 150 cc. d'eau distillée.	4 h. 05, hémoglobinurie.	
	4 h 30, grosse hémoglobinurie foncée.	

(1) Le sang rendu incoagulable par l'oxalate est centrifugé rapidement et l'on évite ainsi les destructions globulaires qui peuvent survenir pendant la coagulation lorsqu'on n'examine que le sérum.

8 *juillet.*

Chien griffon de 15^{kgr},200.

	URINE
6 heures, injection intraveineuse de 200 cc. d'eau distillée.	5 h. 55, normale.
6 h. 40, injection intraveineuse de 100 cc. d'eau distillée.	6 h. 05, pas d'hémoglobine.
7 h. 05, injection de 250 cc. d'eau distillée.	6 h. 20 — urine devient rare.
	6 h. 35 —
	6 h. 45 —
	7 h. 15, grosse hémoglobinurie.

18 *juin* 1902.

Lapin de 1520 grammes.

	URINE
2 h. 30, injection dans la veine marginale de l'oreille de 10 cc. d'eau distillée.	4 h. 30, il urine spontanément, hémoglobinurie.
	19 *juin*, urine brunâtre, pas d'hémoglobine au spectroscope.
	20 et 21 *Juin*, urine claire, pas d'hémoglobine.

2 *juillet.*

Lapin de 1520 grammes.

	URINE
2 h. 30, injection de 4 cc. d'eau distillée dans la veine.	4 h. 15, pas d'hémoglobine.
	5 heures —

15 *juillet.*

Lapin de 1520 grammes.

6 h. 30, injection intraveineuse de 10 cc. d'eau distillée.	7 heures, hémoglobinurie.
	16 *juillet*, pas d'hémoglobinurie.

Le 20 juillet l'urine de ce lapin est brunâtre, paraît contenir de l'urobiline au spectroscope.

21 *juillet.*

Lapin de 1700 grammes.

	URINE
Injection intraveineuse de 10 cc. d'eau distillée.	30 minutes plus tard hémoglobinurie.

21 *juillet.*

Même lapin que le 15 *juillet.*

	URINE
Injection intraveineuse de 5 cc. d'eau distillée.	Une heure après hémoglobinurie légère.

On voit que chez le chien de poids moyen (12 à 15 kilogrammes), on peut obtenir de l'hémoglobinurie en quelques minutes par une injection intraveineuse d'eau distillée de 200 à 500 grammes, et chez le lapin par une injection de 5 à 10 centimètres cubes. Ces chiffres sont différents d'autres chiffres donnés antérieurement par M. Hayem qui estimait à 2 litres la quantité d'eau distillée nécessaire pour donner de l'hémoglobinurie à un chien de 12 kilogrammes.

ACTION DU FROID

Chienne bull-dog de 11^{kgr},400.

	TEMPÉRATURE RECTALE	URINE	SANG OXALATÉ
2 h. 40, chloralose.	2 h. 45 = 38°,5	2 h. 40 = normale.	3 heures, pas d'hémoglobine dans le plasma.
De 3 h. 04 à 4 h. 05 elle est mise dans un bain d'eau à + 21°.	3 h. 02 = 38° 3 h. 40 = 32°,7 4 h. 05 = 31°,5 4 h. 25 = 29°,5 4 h. 40 = 28°,9 5 h. 10 = 28°,4		4 h. 45, peut-être traces d'hémoglobine dans le plasma.
5 h. 39, injection veineuse de 0^{gr},50 de chlorhydro-sulfate de quinine.	5 h. 39 = 28°,1 6 h. 20 = 27°,4 6 h. 34 = 27°,4	5 h. 20 = normale. 5 h. 49 = albumine. 6 h. 13, albumine, pas d'hémoglobine.	
6 h. 45, elle est réchauffée près d'un poêle.	7 heures = 27°,5 7 h. 15 = 28°,5 8 heures = 32°		

Nous voyons que le refroidissement lent et prolongé

de l'organisme de plus de 10° n'a pas occasionné d'hémoglobinurie. — Nous verrons plus loin que le refroidissement ne fera pas passer d'hémoglobine dans l'urine quand on a eu soin à l'avance d'en injecter dans le sang circulant. Hayem a montré d'autre part que les globules rouges même des malades hémoglobinuriques résistaient parfaitement à des températures relativement très froides.

ACIDE PYROGALLIQUE

21 *juillet.*

Lapin de 1750 grammes.

	URINE
Injection intraveineuse de 0gr,009 d'acide pyrogallique dans 9 cc. d'eau salée.	1 heure après, pas d'hémoglobinurie. Le lendemain, pas d'hémoglobinurie.

Lapin de 1710 grammes.

	URINE
Injection intraveineuse de 0gr,018 d'acide pyrogallique dans 18 cc. d'eau salée.	2 heures après pas d'hémoglobinurie. Le lendemain, urine brunâtre, pas d'hémoglobinurie.

Lapin de 1730 grammes.

	URINE
Injection intraveineuse de 0gr,024 d'acide pyrogallique dans 24 cc. d'eau salée.	Le lendemain, urine rouge presque noire, pas de raies spectroscopiques d'hémoglobine. Même dans l'urine examinée aussitôt après l'émission on ne voit pas de raies d'hémoglobine.

L'acide pyrogallique nous a donné les apparences d'hémoglobinurie : urine rouge foncé, mais l'absence des raies spectroscopiques nous permet d'affirmer qu'il n'y avait pas dans nos expériences d'hémoglobinurie vraie.

QUININE

9 *juin.*

Chien de $10^{kgr},500$.

	URINE	SANG
5 h. 15, injection dans le péritoine de 2 cc. d'une solution de chlorhydro-sulfate de quinine $0^{gr},50$ par cc. soit un gramme de sel.		5 h. 14, sérum, pas d'hémoglobine.
	6 h. 30, pas d'hémoglobine.	6 h. 20, *pas d'hémoglobine dans le sérum.*

Il était intéressant de savoir si l'injection de quinine donnait au sérum ou à l'urine un propriété hémolysante. Or ni son sérum ni son urine ne se sont montrés globulicides in vitro.

(Voir ci-dessus autre expérience sur la quinine).

1[er] *juillet.*

Chez un chien de 12 kilogrammes.

Après injection de 68 centimètres cubes d'une solution de son hémoglobine correspondant à 18 centimètres cubes de sang, nous avons injecté dans la veine 1 gramme de chlorydro-sulfate de quinine dans 11 centimètres cubes d'eau salée et nous n'avons pas obtenu d'hémoglobinurie. A l'autopsie la rate était petite et contractée, nous n'osons affirmer que ce phénomène soit dû à la quinine, car il peut s'observer en dehors des injections de quinine. En tout cas dans nos expériences la quinine n'a déterminé ni hémoglobinémie, ni hémoglobinurie quand on avait auparavant créé de l'hémoglobinurie.

BICHLORURE DE MERCURE

Chien de $11^{kgr},500$.

Ce chien qui avait reçu une injection de solution d'hémoglobine n'avait pas eu d'hémoglobinurie.

Une heure plus tard on lui faisait une injection intraveineuse de 50 centigrammes de sublimé, l'hémoglobinémie quadrupla d'intensité mais l'animal mourut au bout de 8 minutes sans avoir eu d'hémoglobinurie. Mais l'hémoglobinémie était certainement suffisante pour la provoquer si l'animal avait vécu et si son rein avait permis le passage d'hémoglobine. Vitali, dans le même ordre d'idée, a vu que l'injection d'acide nitrique déterminait de l'hémoglobinémie sans hémoglobinurie, ce dernier phénomène étant empêché par les lésions rénales.

Nous pourrions multiplier les exemples d'hémoglobinurie par injections de substances globulicides dans la circulation mais cela nous semble inutile.

Ce procédé est d'ailleurs mauvais pour bien étudier l'hémoglobinurie, on agit ainsi d'une façon aveugle, on ne peut savoir exactement quelle quantité de globules rouges sont détruits et dans quelle mesure sont lésés les organes (foie, rein, rate) qui peuvent eux aussi jouer un rôle dans la production du phénomène.

Quantité d'hémoglobine nécessaire dans le plasma pour qu'il y ait hémoglobinurie.

Nous avons essayé de doser aussi rigoureusement

que possible la quantité d'hémoglobine libre dans le plasma nécessaire pour donner de l'hémoglobinurie ; Ponfick estime qu'il faut une destruction de $\frac{1}{60}$ de la masse du sang pour que le phénomène se produise. Mais la richesse du sang en globules et la richesse du globule en hémoglobine peut varier. Nous avons pensé qu'il serait préférable de doser l'hémoglobine à l'état de liberté dans le sang circulant.

Procédé. — Voici comment nous procédons.

Nous faisons une prise de sang dans l'artère fémorale d'un chien.

Ce sang est laqué dans l'eau distillée, la fibrine est enlevée, les stromas retirés par la centrifugation.

Nous avons dans quelques cas lavé au préalable plusieurs fois les globules dans l'eau salée avant de les laquer.

Finalement nous avons une solution d'hémoglobine qui est rendue isotonique par addition de NaCl et réinjectée au même chien.

On connaît ainsi la quantité d'hémoglobine que l'on injecte, les chances de toxicité sont réduites puisque c'est sa propre hémoglobine que l'on réinjecte à l'animal ; d'autre part l'addition de NaCl nous met en garde contre l'osmo-nocivité.

On s'assure avant l'injection intraveineuse d'hémoglobine que le sang ne contient pas d'hémoglobine libre, puis on fait des prises de sang successives dans l'artère fémorale jusqu'à ce que l'hémoglobinurie apparaisse.

On recueille le sang oxalaté, on centrifuge énergiquement et l'on dose au colorimètre l'hémoglobine libre dans le plasma, en tenant compte de la proportion de globules et de plasma (cette proportion est presque toujours 1/2).

Une sonde vésicale permet de recueillir l'urine toutes les 5 ou toutes les 10 minutes.

Colorimètrie. — Nous avons utilisé le procédé suivant qu'a bien voulu nous enseigner notre ami le Dr Nicloux.

On a 1° examiné au colorimètre, en comparant à l'aide d'un verre rouge convenablement choisi, un échantillon de sang dilué à $\frac{1}{25}$.

2° Dosé l'hémoglobine dans cet échantillon par la recherche du fer. On possède ainsi un verre coloré correspondant à une quantité connue d'hémoglobine et que l'on pourra comparer à la coloration du plasma oxalaté après les injections d'hémoglobine. On tiendra compte bien entendu de la quantité de solution d'oxalate introduite et de la proportion de globules et de plasma.

Un calcul simple donnera la quantité d'hémoglobine libre contenue dans 100 de plasma.

(Si l'on voulait savoir la quantité d'hémoglobine contenue dans 100 de sang au lieu de 100 de plasma, il suffirait de diviser par deux le chiffre obtenu pour le plasma tout au moins quand ce dernier a un volume égal à celui des globules).

EXPÉRIENCES ET DOSAGES

Chien de 12 kilogrammes (chloralose à 3 h. 30).

	URINE	SANG OXALATÉ
4 h. 30, injection intraveineuse de 68 cc. de solution salée de son hémoglobine correspondant à 17 cc. de sang.	5 heures, pas d'hémoglobine.	4 h. 59, plasma rose.
	5 h. 05 —	
	5 h. 15 —	
5 h. 20, 2 injections de 20 cc., même solution.	5 h. 30 —	5 h. 25, plasma plus coloré, contient 0,216 o/o d'hémoglobine (évalué par procédé colorimétrique ci-dessus).
	5 h. 40 —	
	5 h. 45 —	
	5 h. 50 —	
	5 h. 55 —	
	6 h. 05 —	
	6 h. 15 —	
	6 h. 20 —	
	6 h. 35 —	

Chien de 8 kilogrammes.

	URINE	SANG OXALATÉ
3 heures, chloralose.	3 h. 04, pas d'hémoglobine.	3 h. 10, pas d'hémoglobine.
3 h. 24, injection de 50 cc. de la solution de son hémoglobine correspondant à 12 grammes de sang.	3 h. 35 —	3 h. 40, 0,252 o/o d'hémoglobine dans le plasma.
	3 h. 45 —	
	4 heures —	
	4 h. 08, résultat douteux.	3 h. 57, 0,18 o/o d'hémoglobine dans le plasma.
	4 h. 15, pas d'hémoglobine.	
4 h. 27, section du nerf pneumogastrique droit.	4 h. 29 —	
4 h. 29 à 4 h. 37, excitation du bout périphérique de ce nerf (cœur très ralenti s'arrête fréquemment pendant quelques secondes).	4 h. 38 —	
	6 heures. —	

La citerne de Pecquet, le canal thoracique, les lymphatiques du foie sont remplis d'hémoglobine.

Chien de 18 kilogrammes (Setter gordon).

	URINE	SANG OXALATÉ
3 h. 10, chloralose.	3 h. 15, pas d'hémoglobine.	3 h. 40, pas d'hémoglobine dans le plasma.
3 h. 50, injection intraveineuse de 120 cc. de solution salée de son hémoglobine correspondant à 30 cc. de son sang.	3 h. 55 —	4 h. 01, 0,18 0/0 d'hémoglobine libre dans le plasma.
	4 h. 03, hémoglobinurie intense $\Delta = 0,78$.	
	4 h. 13 — urine rare.	
	4 h. 30, un peu plus abondante et moins foncée	
	4 h. 38, même coloration.	(De 4 h. 38 à 5 h. 36, les quantités d'urines obtenues à chaque prise sont à peu près les mêmes.)
4 h. 55 à 5 h. 05, ligature de l'aorte au dessous d'artères rénales puis le lien est enlevé.	4 h. 55 —	
	5 heures, nettement moins colorée $\Delta = 0,66$.	
	5 h. 04 —	
	5 h. 17, nettement plus colorée.	
5 h. 26 à 5 h. 36, nouvelle ligature de l'aorte au-dessous des artères rénales.	5 h. 25, très colorée. $\Delta = 0,81$.	
	5 h. 30, nettement moins colorée $\Delta = 0,73$.	
	5 h. 36, encore moins colorée.	5 h. 45, 0,154 d'hémoglobine dans le plasma.
	5 h. 53, de nouveau très colorée.	
	7 h. 25, de nouveau très colorée $\Delta = 0,88$.	

Chien de 12 kilogrammes.

	URINE	SANG OXALATÉ
3 heures, chloralose.	3 h. 10, pas d'hémoglobine.	3 h. 25, pas d'hémoglobine dans le plasma.
3 h. 33, injection intraveineuse de 68 cc. de solution de son hémoglobine correspondant à 18 cc. 3 de sang.	3 h. 43 —	3 h. 39, 0,198 0/0 d'hémoglobine dans le plasma.
	3 h. 48, pas d'hémoglobine, urine devient pâle.	
	3 h. 58 —	
3 h. 55, injection de 8 cc., même solution.	4 h. 04 —	
	4 h. 20 —	
4 h. 37, injection intraveineuse de 1 gramme de chlorhydro-sulfate de quinine dans 11 cc. d'eau salée.	4 h. 45 —	
	4 h. 50 —	
	5 h. 05 —	
	5 h. 20 —	

Chien de 9 kilogrammes.

	URINE	SANG OXALATÉ
3 h. 40, injection de 40 cc. de son hémoglobine salée correspondant à 10 cc. de sang.	3 h. 30, pas d'hémoglobine. 3 h. 45 — 3 h. 55 — 4 h. 27 — 4 h. 45 — 5 h. 11 —	3 h. 32, pas d'hémoglobine dans le plasma. 3 h. 44 à 4 h. 23, 0,167 d'hémoglobine dans le plasma.
5 h. 19, injection de 33 cc., même solution.	5 h. 30, urine rouge hémoglobinurie. 5 h. 35 — 5 h. 50, rouge foncé.	5 h. 25, 0,230 d'hémoglobine dans le plasma.

Chien roquet de 11 kilogrammes.

	URINE	SANG OXALATÉ
3 h. 20, chloralose.	3 h. 36, pas d'hémoglobine.	3 h. 40, plasma incolore.
3 h. 52, injection de 56 cc. de son hémoglobine correspondant à 14 cc. de sang.	4 h. 10 — 4 h. 13, urine très pâle.	
4 h. 20, 12 cc., même solution.	4 h. 50, pas d'hémoglobine.	
4 h. 51, 14 cc., même solution.	4 h. 58 — 5 h. 05 — 5 h. 18 — 5 h. 23 — 6 h. 30 — 7 heures. —	4 h. 57, 0,262 0/0 d'hémoglobine dans le plasma.

Chien bull-dog de 9 kilogrammes.

	URINE	SANG OXALATÉ
3 h. 45, injection intraveineuse de 48 cc. de solution de son hémoglobine correspondant à 12 cc. de sang.	3 h. 40, pas d'hémoglobine. 3 h. 58 — 4 h. 02, urine très pâle. 4 h. 08 —	3 h. 40, plasma normal. 3 h. 50, plasma rouge.
4 h. 11, injection de 10 cc. de la même solution.	4 h. 18, urine très pâle. 4 h. 25 — 4 h. 40, urine toujours pâle et pas d'hémoglobine. 4 h. 45 —	4 h. 17, 0,237 0/0 d'hémoglobine libre dans le plasma.

Chien genre roquet de 15 kilogrammes.

	URINE	SANG OXALATÉ
5 h. 20, injection intraveineuse de 48 cc. de son hémoglobine correspondant à 12 cc. de sang.	5 heures, pas d'hémoglobine.	5 h. 10, plasma normal.
	5 h. 27 —	5 h. 25, plasma rose.
	5 h. 35 —	
	6 h. 15 —	
6 h. 19, injection de 45 cc., même solution.	6 h. 25 —	6 h. 24, 0,318 o/o d'hémoglobine libre.
	6 h. 40, hémoglobinurie très foncée.	

Chien de 11^{kgr},500.

	URINE	SANG OXALATÉ
Chien qui a eu antérieurement deux fois hémoglobinurie par injection d'eau distillée.	4 h. 15, pas d'hémoglobine.	4 h. 20, plasma normal.
4 h. 38, injection intraveineuse de 40 cc. de solution d'hémoglobine correspondant à 10 cc. de sang.	4 h. 45 —	
	4 h. 50 —	
	5 heures —	
5 h. 15, nouvelle injection de 35 cc. de même solution.	5 h. 14 —	
	5 h. 25, hémoglobinurie rouge.	5 h. 20, 0,273 o/o d'hémoglobine libre.
	5 h. 30, hémoglobinurie rouge foncé.	

Chien de 15 kilogrammes.

	URINE	SANG OXALATÉ
Chien qui a eu il y a 7 jours hémoglobinurie par eau distillée.	6 h. 05, pas d'hémoglobine.	6 heures, pas d'hémoglobine.
6 h. 12, injection de 64 cc., solution d'hémoglobine correspondant à 16 cc. de sang.	6 h. 20 —	
6 h. 35, injection de 30 cc. de la même solution d'hémoglobine.	6 h. 35 —	6 h. 39, 0,223 o/o d'hémoglobine dans le plasma.
	6 h. 44 ?	
	6 h. 48, hémoglobinurie.	
	6 h. 58, hémoglobinurie rouge.	

Chien genre épagneul de 11^{kgr},500.

	URINE	SANG OXALATÉ
3 h. 35, injection de 40 cc. de solution de son hémoglobine correspondant à 10 cc. de sang.	3 h. 45, pas d'hémoglobine.	3 h. 20, plasma normal.
	3 h. 48 —	3 h. 48, plasma rouge.
	3 h. 55 —	
4 heures, injection de 20 cc., même solution.	4 h. 04 —	4 h. 02, 0,192 d'hémoglobine dans le plasma.
	4 h. 08 —	
(La solution d'hémoglobine a été préparée avec des globules débarrassés du plasma par plusieurs lavages.)	4 h. 25 —	
	4 h. 32, hémoglobinurie.	
	4 h. 45 —	

Chien de 10^{kgr},500.

	URINE	SANG OXALATÉ
5 h. 54, injection de 52 cc. de la solution d'hémoglobine correspondant à 13 cc. de sang.	5 h. 45, pas d'albumine.	5 h. 45, plasma normal.
	6 h. 07, hémoglobinurie.	5 h. 56, 0,223 o/o d'hémoglobine libre.
		6 h. 10, 0,214 o/o d'hémoglobine libre.

Chien de 11^{kgr},500.

	URINE	SANG OXALATÉ
3 heures, chloralose.	3 h. 15, pas d'hémoglobine.	3 h. 30, plasma normal.
3 h. 35, injection de 68 cc. de solution de son hémoglobine correspondant à 17 cc. de son sang.	3 h. 30 —	
	3 h. 45 —	3 h. 45, 0,223 o/o d'hémoglobine libre.
	4 heures —	
	4 h. 22 —	
	4 h. 25 —	

Chien de 35^{kgr},500.

	URINE	SANG OXALATÉ
5 h. 10, chloralose.	5 h. 20, pas d'hémoglobinurie.	5 h. 28, plasma normal.
5 h. 30, injection de 115 cc. de solution de son hémoglobine correspondant à 28^{gr},5 de sang.	5 h. 40 —	5 h. 40, 0,216 d'hémoglobine libre.
	5 h. 47 —	
6 h. 10, injection de 60 cc., même solution.	6 h. 20, hémoglobinurie.	6 h. 22, 0,279 o/o d'hémoglobine libre.
	6 h. 30 —	
	6 h. 50, hémoglobinurie plus foncée.	

Récapitulation. — Nous avons dans toutes les expériences qui précèdent essayé par tâtonnement d'injecter la quantité d'hémoglobine nécessaire et juste suffisante pour qu'il en passe dans l'urine, sept fois nous n'avons pas obtenu le passage et huit fois nous avons constaté de l'hémoglobinurie.

En prenant la moyenne des quantités d'hémoglobine dans le plasma dans les cas où il n'y a pas eu d'hémoglobinurie nous avons le chiffre de 0,222 pour 100 et en prenant la moyenne des mêmes dosages dans le plasma pour les cas où il y a eu hémoglobinurie nous avons 0,239 pour 100. Si nous voulons savoir la quantité d'hémoglobine libre dans le plasma nécessaire pour occasionner l'hémoglobinurie nous devons admettre que la moyenne de 0,222 (cas où il n'y a pas eu hémoglobinurie) est un peu faible et que la moyenne 0,239 (cas où il y a eu hémoglobinurie) est trop forte et que le chiffre d'hémoglobine cherché doit être entre les deux c'est-à-dire au voisinage de 0,230 pour 100.

Évaluation de la quantité nécessaire de globules rouges détruits pour donner lieu à de l'hémoglobinurie.

Chien de 16 kilogrammes.

	URINE	QUANTITÉ DE SANG DÉTRUITE dans le but de donner l'hémoglobinurie
4 h. 12, injection intraveineuse d'une solution de son hémoglobine correspondant à 15gr,6 de son sang.	6 heures, pas d'hémoglobine.	1/78 de la masse totale du sang. 0 cc.,97 par kilogramme d'animal.

Chien de 8^{kgr},500.

	URINE	QUANTITÉ DE SANG DÉTRUITE pour donner l'hémoglobinurie
3 h. 55, injection de 85 cc. d'une solution de son hémoglobine correspondant à 18 cc. de sang.	4 heures, pas d'hémoglobine. 4 h. 10 — 4 h. 20, hémoglobinurie.	1/36 de la masse totale du sang. 2 cc., 11 par kilogramme.

Chien de 11 kilogrammes.

	URINE	QUANTITÉ DE SANG
2 h., injection de 35 cc. de solution d'hémoglobine correspondant à 8 cc. de sang.	4 h., pas d'hémoglobine.	1/105 de la masse totale de sang. 0 cc., 72 par kilogramme.

Chien de 9^{kgr},5.

	URINE	QUANTITÉ DE SANG
4 h. 35, injection d'hémoglobine correspondant à 17 cc. de sang (cette solution d'hémoglobine était beaucoup plus foncée que les précédentes).	5 h., hémoglobinurie.	1/88 de la masse totale de sang. 0 cc., 87 par kilogramme.

Chien de 7^{kgr},5.

	URINE	QUANTITÉ DE SANG
4 h., injection d'hémoglobine correspondant à 6 cc. de sang.	5 h. 10, pas d'hémoglobine.	1/95 de la masse totale de sang. 0 cc., 80 par kilogramme.

Chien de 11 kilogrammes.

	URINE	QUANTITÉ DE SANG
3 h. 42, injection de solution d'hémoglobine correspondant à 11 cc., 4 de sang.	3 h. 20, pas d'hémoglobine. 3 h. 53 — 4 h. 45 — 5 h. —	1/73 de la masse totale 1 cc. par kilogramme.

Chien de $8^{kgr},5$.

	URINE	QUANTITÉ DE SANG
3 h. 43, injection de solution d'hémoglobine = 7 cc.,6 de sang.	3 h. 40, pas d'hémoglobine.	1/85 de la masse totale.
	4 h. 30 —	0 cc.,89 par kilogramme.
	5 h. 35 —	

Chien roquet de 9 kilogrammes.

	URINE	QUANTITÉ DE SANG
2 h. 44, injection de solution d'hémoglobine égale à 7 cc.,5 de sang.	2 h. 30, pas d'hémoglobine.	1/92 de la masse totale.
	3 h. —	0 cc.,83 par kilogramme.
	3 h. 40 —	
	3 h. 45 —	

Les chiens qui nous ont servi plus haut à doser la quantité d'hémoglobine dans le plasma peuvent également nous servir à établir la quantité de sang dont la destruction est nécessaire pour causer de l'hémoglobinurie :

Chien de 12 kilogrammes.

	URINE	QUANTITÉ DE SANG
Injection d'hémoglobine de 17 cc. de sang.	Pas d'hémoglobinurie.	1/54 de la masse totale. 1 cc.,4 par kilogramme.

Chien de 8 kilogrammes.

	URINE	QUANTITÉ DE SANG
Hémoglobine injectée égale 12 cc.,5 de sang.	Pas d'hémoglobinurie.	1/48 de la masse totale. 1 cc.,5 par kilogramme.

Chien de 18 kilogrammes.

	URINE	QUANTITÉ DE SANG
Injection hémoglobine, égale 30 cc. de sang.	Hémoglobinurie.	1/46 de la masse totale. 1 cc.,6 par kilogramme.

Chien de 12 kilogrammes.

	URINE	QUANTITÉ DE SANG
Injection hémoglobine, égale 18 cc. de sang.	Pas d'hémoglobinurie.	1/50 de la masse totale. 1 cc.,5 par kilogramme.

Chien de 9 kilogrammes.

	URINE	QUANTITÉ DE SANG
Hémoglobine injectée égale 10 cc. de sang.	Pas d hémoglobine.	1/69 de la masse du sang. 1,1 par kilogramme.
Le même après injection d'hémoglobine égale 18 cc. de sang.	Hémoglobinurie.	1/37 de la masse du sang 2 cc. par kilogramme.

Chien de 11 kilogrammes.

	URINE	QUANTITÉ DE SANG
Hémoglobine injectée égale 14 cc. de sang.	Pas d'hémoglobinurie.	1/60 de la masse totale. 1 cc.,27 par kilogramme.

Chien de 11kgr.5.

	URINE	QUANTITÉ DE SANG
Hémoglobine injectée égale 17 cc. de sang.	Pas d'hémoglobinurie.	1/51 de la masse totale. 1 cc.,50 par kilogramme.

Chien de 35 kilogrammes.

	URINE	QUANTITÉ DE SANG
Hémoglobine injectée égale 43 cc. de sang.	Hémoglobinurie.	1/62 de la masse totale de sang. 1 cc.,22 par kilogramme.

Chien de 9 kilogrammes.

	URINE	QUANTITÉ DE SANG
Hémoglobine injectée égale 12 cc. de sang.	Pas d'hémoglobinurie.	1/57 de la masse totale. 1 cc.,3 par kilogramme.

Chien de 15 kilogrammes.

	URINE	QUANTITÉ DE SANG
Hémoglobine injectée égale 23 cc. de sang.	Hémoglobinurie.	1/50 de la masse totale. 1 cc.,5 par kilogramme.

Chien de 11kgr,500.

	URINE	QUANTITÉ DE SANG
Hémoglobine injectée égale 18 cc. de sang.	Hémoglobinurie.	1/47 de la masse totale. 1 cc.,5 par kilogramme.

Chien de 15 kilogrammes.

	URINE	QUANTITÉ DE SANG
Hémoglobine injectée égale 23 cc. de sang.	Hémoglobinurie.	1/50 de la masse totale. 1 cc.,5 par kilogramme.

Chien de $12^{kgr},500$.

	URINE	QUANTITÉ DE SANG
Hémoglobine injectée égale 17 cc. de sang.	Hémoglobinurie.	1/56 de la masse totale. 1 cc.,34 par kilogramme.

Chien de $11^{kgr},500$.

	URINE	QUANTITÉ DE SANG
Hémoglobine injectée égale 10 cc. de sang.	Pas d'hémoglobinurie.	1/88 de la masse totale. 0 cc.,86 par kilogramme.
Le même après injection d'hémoglobine égale 15 cc. de sang.	Hémoglobinurie.	1/58 de la masse totale. 1 cc., 30 par kilogramme.

Chien de $10^{kgr},500$.

	URINE	QUANTITÉ DE SANG
Hémoglobine injectée égale 13 cc. de sang.	Hémoglobinurie.	1/61 de la masse totale du sang. 1 cc.,23 par kilogramme.

Résumons maintenant les expériences et établissons les moyennes ; nous voyons que nous avons fait vingt-cinq expériences dans le but d'établir quelle quantité de sang doit être détruite pour donner de l'hémoglobinurie. Dans onze cas nous avons eu hémoglobinurie, dans quatorze cas nous ne l'avons pas obtenue. De ces derniers cas retranchons celui où nous avons obtenu le chiffre de $\frac{1}{105}$ manifestement trop fort.

Si nous adoptons que la quantité de sang totale cor-

respond à 1/13 du poids du corps nous verrons que dans les cas où nous avons eu hémoglobinurie il a été détruit en moyenne 1/53 de la masse totale des globules rouges, et dans les cas où il n'y a pas eu hémoglobinurie il n'a été détruit que 1/61 de la masse totale des globules rouges. Il est évident que dans les cas où il y a eu hémoglobinurie il a été détruit trop de globules rouges et dans les cas où il n'y a pas eu hémoglobinurie il n'en a pas été détruit assez. La moyenne idéale est donc entre les deux chiffres, c'est-à-dire au voisinage de 1/57.

Établissons d'autre part la moyenne de la destruction de globules rouges par kilogramme d'animal.

En procédant comme ci-dessus nous voyons que dans les cas où il y a eu hémoglobinurie nous avons détruit une quantité de globules rouges correspondant en moyenne à $1^{cc},47$ de sang par kilogramme d'animal. Dans le cas où il n'y a pas eu hémoglobinurie la quantité détruite a été $1^{cc},14$ par kilogramme d'animal. Le chiffre moyen idéal est entre les deux, c'est-à-dire $1^{cc},30$ de sang par kilogramme d'animal.

Mais ces chiffres, retenons-le, ne sont que des moyennes sujettes à des variations suivant les individus, il faudra toujours compter avec la perméabilité rénale d'une part et d'autre part avec la richesse de sang en globules rouges et la richesse de chaque globule rouge en hémoglobine. En évaluant comme nous l'avons fait plus haut avec le colorimètre la quantité d'hémoglobine libre dans le plasma nous évitons cette dernière cause d'erreur.

Nous avons fait quelques expériences semblables sur

le lapin et les résultats que nous avons obtenus sont à peu près les mêmes que ceux que nous avons trouvés chez le chien.

Si nous rapportons ces chiffres à l'homme nous verrons que chez un homme de 65 kilogrammes la quantité de globules rouges détruits, nécessaire pour donner de l'hémoglobinurie, correspond à environ 85 centimètres cubes de sang, or cliniquement cette perte de sang ne peut causer, si elle n'est pas souvent répétée, d'anémie appréciable ; et évaluée à l'hématimètre elle ne donne qu'une différence en moins de 75 000 globules rouges par millimètre cube. Cette différence est inappréciable et rentre dans les limites d'erreur attribuable aux appareils.

Recherches sur les conditions qui peuvent influencer le passage de l'hémoglobine dans l'urine quand elle est en liberté dans le plasma.

INFLUENCE DU FOIE ET DE LA RATE

Chien de 8 kilogrammes.

		URINE
Chloralose, 5 h. 55.		
6 h. 08, injection intraveineuse de solution isotonique d'hémoglobine de 5 cc.,6 de sang.	6 h. 30.	pas d'hémoglobine.
6 h. 55, ablation de la rate, ligature des 2 artères mésentériques, de l'artère hépatique et de la veine porte.	6 h. 55	—
6 h. 57. nouvelle injection d'hémoglobine de 5 cc.,6 de sang.	7 h. 20	—
8 h. 12, 3e injection d'hémoglobine = 6 cc.,8 de sang.	8 h. 10	—
	8 h. 20	—

Contrairement à ce que nous attendions l'ablation de la rate et la suppression du foie au point de vue circula-

toire n'ont pas occasionné d'hémoglobinurie malgré des injections répétées et importantes d'hémoglobine.

L'impression qui se dégage de cette première expérience c'est que le rôle d'arrêt du foie et de la rate vis-à-vis de l'hémoglobine ne paraît pas être considérable.

Chien de 14^{kgr},500.

	URINE
2 h. 55, chloralose.	
3 h. 16, 1re injection d'hémoglobine de 11 cc. de sang.	3 h., pas d'hémoglobine.
	3 h. 40 —
	4 h. 09 —
	4 h. 17 —
De 4 h. 20 à 4 h. 55, ligature des mésentériques et d'artères hépatiques de la veine porte et ablation de la rate.	4 h. 26 —
4 h. 58, injection d'hémoglobine identique à la 1re = 11 cc. de sang.	4 h. 56 —
	5 h. 12, hémoglobinurie.
	5 h. 45 — (foncée).
	6 h., hémoglobinurie (moins foncée).
	6 h. 20, l'hémoglobinurie disparaît.
	7 h. 30, urine très pâle.

Il a été injecté l'hémoglobine de 1^{cc},50 de sang par kilogramme d'animal en l'espace de une heure et demie.

Chien de 10^{kgr},500.

	URINE
4 h. 39, chloralose.	4 h. 40, pas d'hémoglobine
De 5 h. à 5 h. 30, ligature des artères mésentériques et de la veine porte au niveau de leurs troncs et de place en place dans le mésentère.	
5 h. 38, injection d'hémoglobine intraveineuse de 9 cc.,5 de sang.	5 h. 37 —
	5 h. 57 —
6 h. 30, 2e injection d'hémoglobine = 13 cc. de sang.	6 h. 27 —
	6 h. 36, hémoglobinurie.
	6 h. 40, hémoglobinurie très rouge.
	6 h. 55, hémoglobinurie foncée.

On a injecté l'hémoglobine de 2^{cc},1 de sang par kilogramme d'animal.

Chien de 13^{kgr},500.

	URINE
4 h. 25 chloralose.	4 h. 30, pas d'hémoglobinurie.
4 h. 45, injection *dans une veine mésaraïque* de solution isotonique d'hémoglobine = 19 cc. de sang.	5 h., hémoglobinurie faible.
	5 h. 10, hémoglobinurie plus forte.
	5 h. 35, hémoglobinurie rouge foncé.
	6 h. 05 —
	6 h. 22 —
	6 h. 40 —

La quantité d'hémoglobine injectée correspondant à 1^{cc},40 de sang par kilogramme d'animal.

Il y a donc eu hémoglobinurie bien que l'injection ait été faite directement dans le foie, phénomène assez surprenant étant donnée la fonction d'arrêt bien connue du foie.

Injection directe d'hémoglobine dans le foie.

Chien saigné à blanc par les carotides.

Lavage du foie aussitôt après la mort par 8 litres d'eau salée. Quand l'eau salée injectée par la veine porte ressort limpide par la veine cave on injecte dans la veine porte une solution d'hémoglobine obtenue en laquant 10 centimètres cubes de sang dans 40 centimètres cubes d'eau distillée. Dès qu'on injecte cette solution elle ressort colorée par la veine cave. En recueillant dans une série de tubes la solution d'hémoglobine qui a été injectée, il y a peu de différence entre l'intensité de leur coloration. Le foie ne semble pas avoir retenu une forte proportion d'hémoglobine.

Lapin de $2^{kgr},265$.

Sacrifié par saignée. — Le foie est lavé aussitôt par un courant d'eau salée tiède.

Quand le lavage est terminé on injecte dans la veine porte 100 de solution d'hémoglobine renfermant 10 de sang, après quatre passages successifs dans le foie on recueille le liquide par la veine cave.

La solution d'hémoglobine qui a traversé le foie est comparée à un échantillon de la même solution qui n'a pas été injecté dans le foie et l'on ne remarque pas au premier abord de différences entre les deux liquides. — En les diluant cependant on peut voir nettement que la première solution a pâli après ces passages successifs dans le foie.

Rôle de la pression artérielle.

COMPRESSION DE L'AORTE AU-DESSOUS DES RÉNALES (1)

Chien de $19^{kgr},500$.

	URINE
3 h. 50, chloralose.	4 h. 15, pas d'hémoglobine.
4 h. 35, hémoglobine injectée dans la veine saphène — 17 cc. de sang.	4 h. 45 —
5 h. 15 à 5 h. 28, ligature de l'aorte au-dessous des artères rénales.	5 h., urine rose, hémoglobinurie. 5 h. 15, hémoglobinurie très foncée.
5 h. 37, ligature définitive de l'aorte au-dessous des rénales.	5 h. 29, hémoglobinurie beaucoup moins foncée. 5 h. 40, urine plus colorée mais moins foncée qu'avant la ligature de l'aorte. 5 h. 40 —
6 h. 03, injection intraveineuse d'extrait de capsules surrénales.	6 h. 10, urine très pâle.

(1) Nous avons vu plus haut, page 26, dans une expérience semblable que la ligature de l'aorte n'a pas favorisé le passage d'hémoglobine. On note aussi dans cette expérience l'influence de la ligature de l'aorte abdominale sur le Δ de l'urine.

Chien de $7^{kgr},500$.

	URINE	SANG OXALATÉ
3 h. 15, chloralose.	3 h. 30, pas d'hémoglobine ni d'albumine	3 h. 55, plasma limpide normal.
4 h., injection d'hémoglobine dans la veine saphène = 6 cc. de sang.	4 h. 10 —	
	4 h. 20 —	4 h. 19, hémoglobinurie très marquée.
	4 h. 30 —	
	4 h. 55 —	4 h. 45 — aussi forte.
De 5 h. à 5 h. 15 compression de l'aorte au-dessous des artères rénales.	5 h. 05 —	
	5 h. 15, sécrétion d'urine très abondante ni albumine ni hémoglobine.	5 h. 20 —
5 h. 20, injection intraveineuse de $1^{gr},50$ d'urée en solution dans 3 cc. d'eau salée.	5 h. 30 —	
	5 h. 40, sécrétion abondante.	
De 5 h. 50 à 6 h. 05 excitation du nerf pneumogastrique droit provoquant ralentissement et arrêts fréquents du cœur.	5 h. 50, sécrétion abondante, ni hémoglobine, ni albumine.	
	6 h. 05, urine moins abondante, traces d'albumine, pas d'hémoglobine.	
	6 h. 15 —	6 h. 15, plasma un peu moins teinté en rouge.
6 h. 24, 2e injection d'hémoglobine = 10 cc. de sang.	6 h. 35, hémoglobinurie rouge.	
	6 h. 40, hémoglobinurie foncée, urine rare.	
	6 h. 55 —	

Chien de 11 kilogrammes.

	URINE
3 h. 20, chloralose.	De 3 h 30 à 5 h. 18, urine normale.
4 h. 14 (1), injection d'hémoglobine 2 cc. 5 de sang dans le bout central de l'artère splénique.	3 h. 26, pas d'hémoglobine.
4 h. 42, même injection dans les mêmes conditions.	

(1) En faisant une injection d'hémoglobine dans la rate, nous voulions voir si le passage de l'hémoglobine dans l'urine était facilité, hypothèse peu vraisemblable, qui ne s'est pas réalisée. Cette expérience était la contre-partie de celles faites plus haut dans lesquelles nous avons supprimé la rate.

5 h. 18, injection dans la veine saphène d'hémoglobine = 11 cc. de sang.	5 h. 34, hémoglobinurie rouge.
De 5 h. 41 à 5 h. 53, compression de l'aorte au-dessous des artères rénales.	5 h. 40, hémoglobinurie rouge foncé presque noire. 5 h. 54, hémoglobinurie très foncée. 6 h. 05, urine très foncée et rare.
6 h. 19, injection intraveineuse de 2 grammes d'urée dans un peu d'eau salée.	6 h. 25 — 6 h. 35 — 6 h. 40 —
6 h. 43, injection de 6 grammes d'urée (intraveineuse).	6 h. 48, urine plus abondante et moins foncée.
De 6 h. 55 à 7 heures, compression d'aorte au dessous des rénales.	6 h. 53, polyurie, hémoglobinurie moins foncée.
De 7 h. 01 à 7 h. 06, compression de l'aorte au-dessous des artères rénales.	7 h., urine moins abondante, même coloration. 7 h. 07, urine moins abondante et moins rouge. 7 h. 19, même quantité d'urine mais urine plus foncée. 7 h. 25 — 7 h. 32, urine très foncée et plus abondante.

LIGATURE DES VEINES RÉNALES — REFROIDISSEMENT

Chien de 10 kilogrammes.

	TEMPÉRATURE RECTALE	URINE	SANG OXALATÉ
3 h. 10, chloralose.	3 h. 15 = 38°,9	3 h. 15, normale.	
3 h. 18 à 3 h. 32, on le met dans un bain d'eau à + 15°.	3 h. 32 = 32° 3 h. 43 = 30°,9	3 h. 37 — 3 h. 55, pas d'hémoglobine. 4 h. 05 —	4 h. 05, plasma normal. 5 h. 48, plasma rouge.
4 h. 27, injection intraveineuse d'hémoglobine = 8 cc. de sang.	3 h. 51 = 30°. 4 h. 10 = 28°,9. 4 h. 32 = 28°,7.	4 h. 25, pas d'hémoglobine. 4 h. 38, urine assez abondante, pas d'hémoglobine.	
4 h. 53 à 5 h. 03, bain à + 16°.	4 h. 52 = 28°,6. 4 h. 55 = 27°.	4 h. 50 — 4 h. 57, urine abondante et pâle.	
5 h. 30 (1), ligature des veines rénales.	5 h. 16 = 26°,5. 5 h. 35 = 26°. 5 h. 32 = 25°,8. 6 h. 24 = 25°,3. 6 h. 46, on le tue.	5 h. 40, pas d'hémoglobine. 5 h. 55 — 6 h. 30 —	

(1) Silvestrini a montré que l'arrêt de la circulation rénale peut supprimer l'hémoglobinurie : cela se comprend, car on admet : 1° par l'anatomie pathologique que l'élimination de l'hémoglobine est fonction de l'épithélium rénal ; 2° que les anémies provoquées du rein troublent la fonction de son épithélium.

Un refroidissement de la température centrale de près de 13° n'a pas occasionné d'hémoglobinurie alors qu'il existait de l'hémoglobine (injectée) dans le sang circulant. Nous avons vu dans un autre cas un refroidissement de 38°,2 à 29° ne pas donner d'hémoglobinémie.

Influence de substances étrangères capables d'agir sur le rein ou de le traverser.

Nous avons déjà cherché l'action de l'urée, de l'extrait capsulaire. Nous avons voulu voir si d'autres substances en traversant le rein étaient capables d'entraîner de l'hémoglobine, alors qu'on en avait injecté au préalable dans la circulation..

Chien 17 kilogrammes (albumine d'œuf).

	URINE
4 h. 12, injection de solution salée d'hémoglobine de 8 cc. de sang, cette solution a été portée 20 minutes à 56°.	4 h., albuminurie légère. 4 h. 40, pas d'hémoglobine.
5 h., injection intraveineuse de 30 grammes d'albumine d'œuf additionnée d'hémoglobine correspondant à 8 cc. de sang.	5 h. — 6 h. 20, quantité énorme d'albumine (l'urine chauffée se prend en masse), pas d'hémoglobine.
6 h. 40, injection de solution d'hémoglobine = 8 cc. de sang.	7 h. 15, encore grande quantité d'albumine, mais pas d'hémoglobine.

L'albumine de l'œuf en passant dans l'urine n'a pas entraîné l'hémoglobine qui se trouvait dans le plasma (il est hors de conteste depuis les travaux récents d'Ascoli

à l'aide des précipitines que en pareil cas c'est bien l'albumine de l'œuf qui passe dans l'urine).

L'injection de $0^{gr},70$ de peptone sèche dissoute et additionnée d'hémoglobine n'a pas davantage après injection intraveineuse (chez un autre chien) occasionné d'hémoglobinurie.

Chien de $8^{kgr},500$ (Pilocarpine).

	URINE	SANG OXALATÉ
4 h. 19, injection intraveineuse d'hémoglobine de 7 cc. de sang.	4 h., pas d'hémoglobine. 4 h 30 — 4 h. 35 —	
4 h. 46, injection intraveineuse de 2 centigrammes de pilocarpine (chlorhydrate) dans 10 cc. d'eau salée. (Vomissements, salivation). 4 h. 55, nouvelle injection de 2 centigrammes de pilocarpine.	4 h. 43 — 4 h. 50, urine très pâle. 4 h. 45 —	
5 h. 13, injection d'hémoglobine correspondant à 12 cc. de sang.	5 h. 12, urine claire, pas d'hémoglobine. 5 h. 25, urine rare et pâle. 5 h. 35, urine rare. 5 h. 35 à 6 h., anurie. 6 h. 30, gouttes d'urine, pas d'hémoglobine.	5 h. 17, plasma rouge foncé.

A l'autopsie les lymphatiques et le canal thoracique sont gorgés d'hémoglobine ; l'humeur aqueuse en contient également et apparaît rose sous la cornée.

INFLUENCE DES LÉSIONS DU REIN

Chienne de 17 kilogrammes.

	URINE	SANG OXALATÉ
4 h. 03, injection intraveineuse de 0,05 centigrammes de cantharidate de potasse dans 25 cc. d'eau salée.	4 h., pas d'hémoglobine.	
	4 h. 30, albuminurie et hématurie, pas d'hémoglobinurie.	
	4 h. 45 —	
	4 h. 50, urine très pâle.	
	5 h. 03, urine semblable à de l'eau.	5 h., plasma normal.
5 h. 14, hémoglobine injectée = 16 cc. de sang.	5 h. 1/2, urine très claire et abondante.	5 h. 22, plasma rouge.
	5 h. 24 —	
	5 h. 30 — très pâle, pas d'hémoglobine.	
	5 h. 50 —	
6 h. 02, hémoglobine injectée = 12 cc. de sang.	6 h. — urine rare.	
6 h. 50, injection de 175 cc. d'eau salée.	6 h. 16 à 7, anurie.	6 h. 14, plasma contient 0,217 cc. d'hémoglobine.
7 h. 20, diarrhée.	7 h. 25, *q. q.* gouttes d'urine, pas d'hémoglobine.	

Chien de 12 kilogrammes.

	URINE	SANG OXALATÉ
A reçu 3 jours avant injection intraveineuse de 0,02 centigrammes de cantharidate de potasse dans 10 cc. d'eau salée, à la suite vomissements et urine albumineuse.	3 h. 55, albumine.	4 h., 0.
4 h. 13, injection d'hémoglobine = 10 cc. de sang.	4 h. 22, pas d'hémoglobine.	4 h. 20, plasma = 0,167 cc. pour 100 d'hémoglobine.
	4 h. 32 —	
	4 h. 45 —	
4 h. 55, injection d'hémoglobine = 7 cc. de sang.	4 h. 55 —	4 h. 59, plasma = 0,226 cc. pour 100 d'hémoglobine.
	5 h. 10, hémoglobinurie.	
	5 h. 12 —	
	5 h. 23 —	

Chien de 9^{kgr},600.

	URINE	SANG OXALATÉ
A reçu en injection intraveineuse 3 jours avant 0,02 centigrammes de cantharidate de potasse dilué dans 10 cc. eau salée (à la suite vomissements, albuminurie).	6 h., albuminurie.	5 h. 55, plasma, pas d'hémoglobine.
6 h. 28, hémoglobine injectée = 7,5 cc. de sang.	6 h. 40 —	6 h. 32, plasma rouge.
6 h. 58, injection hémoglobine = 4 cc. de sang.	6 h. 55 —	
	7 h. 10 —	7 h. 03, plasma = 0,210 cc. pour 100 d'hémoglobine.

Les lésions du rein faites simultanément avec l'injection d'hémoglobine ou quelques jours auparavant ne facilitent pas le passage d'hémoglobine dans l'urine, et n'ont pas paru l'entraver au moins dans un cas. (Voir page 22, bichlorure.)

Récapitulation. — Nous voyons que les moyens nombreux que nous avons employés pour faire varier le passage de l'hémoglobine dans l'urine n'ont pas été efficaces.

Le foie bien que retenant un peu d'hémoglobine quand on l'injecte directement dans la veine porte n'exerce pas un arrêt suffisant pour empêcher l'hémoglobinurie. L'ablation de la rate n'a pas modifié le phénomène. L'albumine de l'œuf bien que traversant le rein en grande abondance n'a pas entraîné de traces d'hémoglobine globulaire injectée au préalable dans la circulation.

Le ralentissement et l'arrêt du cœur avec baisse de la pression artérielle par excitation du pneumogastrique n'a pas amené d'hémoglobinurie alors qu'il y avait au préalable hémoglobinémie. L'action du froid a été également négative. La ligature des veines rénales n'a pas donné davantage d'hémoglobinurie après injection d'hémoglobine dans le sang.

Les lésions rénales naturelles ou créées artificiellement n'ont pas paru avoir d'influence sur le passage de l'hémoglobine. Les chiens qui avaient eu quelques jours avant de l'hémoglobinurie ne se sont pas comportés après nouvelles injections d'hémoglobine d'une façon différente des chiens normaux.

La pilocarpine dans le cas où nous l'avons injectée dans les veines en même temps que l'hémoglobine non seulement n'a pas fait passer celle-ci dans l'urine mais encore a paru entraver son passage.

L'extrait de capsules surrénales injecté au cours d'une hémoglobinurie a diminué la coloration de l'urine en diminuant semble-t-il le fonctionnement général du rein.

L'urée dans le cas de simple hémoglobinémie n'a pas fait passer d'hémoglobine dans l'urine. Mais quand il existait déjà de l'hémoglobinurie, l'injection d'urée a provoqué une diminution de la coloration rouge avec élimination plus considérable d'urine.

La ligature de l'aorte au-dessous des artères rénales n'a pas occasionné d'hémoglobinurie quand il n'y avait qu'hémoglobinémie, mais elle a produit le même phénomène que l'urée alors qu'il y avait hémoglobinurie :

c'est-à-dire la diminution de coloration de l'urine avec sécrétion plus abondante. En somme dans ce cas il semble que ce qui varie ce n'est pas l'élimination de l'hémoglobine mais l'élimination de l'eau qui a augmenté et qui a diminué la coloration seulement par dilution. Et nous avons vu par le Δ que la ligature de l'aorte au-dessous des artères rénales diminue la concentration de l'urine.

Ceci est facile à comprendre : en effet, la compression de l'aorte au-dessous des artères rénales augmente considérablement la pression dans le domaine de celles-ci et par conséquent dans les glomérules, d'où filtration plus abondante d'eau.

D'autre part nous savons d'après l'anatomie pathologique que l'hémoglobine s'élimine par l'épithélium des tubes rénaux et non par les glomérules (Dieulafoy et Widal, Lion, Hayem).

L'hémoglobine éliminée par les tubes se trouve plus ou moins diluée par le liquide qui a filtré au niveau des glomérules. L'élimination de l'hémoglobine par le rein nous apparaît alors comme une opération cellulaire indépendante de modification de la pression générale et échappant aux perturbations variées que nous avons introduites dans notre expérimentation. Ce travail cellulaire dépend avant tout de la quantité d'hémoglobine existant dans la circulation, il faut que cette substance atteigne vraisemblablement telle tension osmotique vis-à-vis de la cellule rénale pour être éliminée par elle. En effet tant qu'il n'existe pas en moyenne 0,230 pour 100 d'hémoglobine en liberté dans le plasma circulant il ne

se produit pas *quoiqu'on fasse* de passage de l'hémoglobine dans l'urine.

Cette loi paraît générale. Cl. Bernard a vu qu'il fallait une quantité déterminée de sucre dans le sang circulant pour qu'il y ait glycosurie. Et dans la cholémie acholurique décrite par MM. Gilbert et Lereboullet, il doit se passer un phénomène analogue à celui de l'hémoglobinémie sans hémoglobinurie.

Sort de l'hémoglobine injectée dans l'organisme.

Les dosages successifs d'hémoglobine dans le plasma par la méthode colorimétrique exposée plus haut nous ont montré qu'après injection d'hémoglobine dans le sang circulant, une partie de cette substance se fixe dans les tissus ; une autre partie peut être éliminée par l'urine et s'il n'y a pas d'hémoglobinurie se fixe également lentement dans les tissus.

Nous avons souvent à l'autopsie de ces chiens suivi l'hémoglobine dans les lymphatiques des viscères abdominaux dans la citerne de Pecquet et le canal thoracique. Nous avons aussi vu l'hémoglobine passer dans l'humeur aqueuse. Cette hémoglobine reprise par les lymphatiques ne disparaît que lentement de la circulation (plusieurs heures) ; elle doit être ensuite fixée ou éliminée sous forme de dérivés de l'hémoglobine.

Tableau synoptique de l'hémoglobinurie globulaire.

ÉTIOLOGIE

Infections ;
Intoxications ;
Auto-intoxications ;
Action indirecte du froid ?

SYMPTOMES

Hémoglobinurie souvent au deuxième plan.

Signes concomitants dus à l'infection ou à l'intoxication causale.

Urine rouge, plus ou moins foncée ; deux raies spectroscopiques, pas de globules dans l'urine.

Sérum ou plasma teinté en rouge par l'hémoglobine libre.

Diminution des globules rouges à la numération.

DIAGNOSTIC

Positif de l'hémoglobinurie { couleur de l'urine. constatation des raies spectroscopiques.

Différentiel *avec hémoglobinurie musculaire* : examen du sérum et du plasma ; numération des globules ; dans l'hémoglobinurie musculaire, froid, frisson, travail musculaire au début (voir chapitre suivant).

Avec hémoglobinurie urinaire : dans celle-ci sérum ou plasma normal ; néphrite hémorragique ou hémorragie de l'appareil urinaire ; urine globulicide.

Avec hématurie : centrifugation, constatation des globules rouges dans l'urine.

Avec les substances qui peuvent colorer l'urine : examen spectroscopique.

Formes, complication, évolution, pronostic varient avec la cause.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Infiltration des cellules des tubes du rein par l'hémoglobine et en outre lésions variables suivant la cause.

PATHOGÉNIE

Destruction des globules rouges dans le sang circulant par un agent nocif pour le globule rouge ; élimination de l'hémoglobine libre quand celle-ci correspond à $\frac{1}{57}$ de la masse totale du sang ou à 1[cc],30 de sang par kilogramme du poids du corps ou mieux au chiffre de 0,230 pour 100 d'hémoglobine libre dans le plasma (1).

Le passage dans le rein est dû au travail des cellules des tubes du rein sous la dépendance de la tension osmotique de l'hémoglobine libre dans le sang circulant.

---

(1) Si l'on compare la quantité d'hémoglobine correspondant à $\frac{1}{57}$ de la masse du sang et la quantité d'hémoglobine libre (0,230) dans le plasma on voit que le premier chiffre est notablement plus élevé que le second. Ce premier chiffre doit être forcément plus élevé car il est relatif à l'hémoglobine injectée dont une partie se fixe rapidement dans les tissus et ne peut se retrouver dans le plasma circulant au moment du dosage qui coïncide avec l'apparition de l'hémoglobine dans l'urine. Le chiffre de $\frac{1}{57}$ trouvé chez le chien serait toutes choses égales d'ailleurs un peu fort pour l'homme puisque son sang est un peu plus riche en hémoglobine.

HÉMOGLOBINURIE MUSCULAIRE

Des expériences que nous avons exposées au chapitre précédent, il résulte que pour qu'il y ait hémoglobinurie par destruction des globules rouges dans le sang circulant, il faut que cette destruction soit intense et subite et que le sérum ou le plasma soit au moment de la crise nettement teinté en rouge. Or, si nous parcourons les observations publiées d'hémoglobinurie, nous voyons que dans bien des cas (Mackensie, Rosenbach, Hayem, Robin), le sérum des malades en état de crise n'a pas été trouvé teinté par l'hémoglobine. Ces faits ont une valeur plus considérable que ceux dans lesquels on a trouvé le sérum coloré par l'hémoglobine, car on sait qu'au moment de la coagulation ou pendant les manipulations qui suivent la prise de sang il peut se produire facilement des destructions de globules dont l'hémoglobine se trouve libre dans le sérum. Hayem a d'ailleurs bien montré avec quelle facilité se redissout le caillot dans les cas d'hémoglobinurie qu'il a observés. Si donc le sérum des malades peut être exempt d'hémoglobine, c'est ou bien que la destruction des globules rouges ne se fait pas

dans le sang, ou bien que l'hémoglobine qui circule dans le sang est en trop faible quantité pour colorer le sérum. La première de ces hypothèses est vraie et sera prouvée dans le chapitre suivant qui a trait à l'hémoglobinurie urinaire. La deuxième hypothèse est également vraie et nous allons la démontrer.

Le chapitre précédent nous a montré que quoiqu'on fasse au point de vue expérimental, l'hémoglobine globulaire ne traverse le rein que lorsqu'elle se trouve très abondante dans le sang circulant. Nous avons à la suite de ces expériences abandonné l'hémoglobine des globules pour chercher si d'autres organes contenant de l'hémoglobine étaient capables d'occasionner de l'hémoglobinurie. Nous savions que les muscles en dehors du sang qui les baigne ont leur tissu coloré pour son propre compte par l'hémoglobine, et nous avons vu que des quantités très faibles d'hémoglobine musculaire, incapables de modifier la coloration du plasma, suffisent pour donner de l'hémoglobinurie.

Nous exposerons d'abord nos expériences, nous les rapprocherons ensuite des observations tirées de la pathologie humaine et animale.

Expérimentation.

INJECTIONS INTRAVEINEUSES DE SOLUTION D'HÉMOGLOBINE MUSCULAIRE

Pour préparer cette solution d'hémoglobine musculaire, voici de quelle manière nous avons procédé. Un chien est sacrifié et ses muscles sont lavés aussitôt après

la mort par passage de plusieurs litres d'eau salée tiède dans l'aorte ; l'eau ressort par la veine cave. Quand les muscles sont débarrassés de leur sang on en prend une certaine quantité que l'on glace aussitôt dans des tubes plongés dans un mélange réfrigérant. Les muscles glacés sont pilés et le suc musculaire est repris et dilué par de l'eau distillée. Finalement avant d'être injecté, ce suc est additionné de NaCl, afin que la solution soit rendue isotonique au sérum sanguin.

Quelquefois afin d'éviter l'injection de suc musculaire d'un animal à un autre animal, nous avons sur un chien endormi réséqué un muscle que nous avons traité comme ci-dessus et dont nous avons injecté le suc dans les vaisseaux du même chien. Le suc musculaire obtenu simplement avec une forte presse à viande nous a donné des résultats analogues à ceux fournis par le suc musculaire préparé comme ci dessus.

Chien roquet de 8kgr,200.

	URINE (Sonde dans l'urètre.)	SANG OXALATÉ
Chloralosé, on résèque 15 à 20 grammes de muscles (traités comme ci-dessus) qui fournissent 80 cc. de solution aqueuse de suc musculaire.		
4 h. 25, injection intraveineuse de 40 cc. de solution musculaire (la solution injectée est rouge cerise peu concentrée, elle donne au colorimètre 0,195 pour 100 d'hémoglobine).	4 h. 38. hémoglobinurie. 4 h. 50 — 5 h. — 5 h. 05 — 5 h. 15, urine plus pâle.	4 h 45, plasma lactescent (chien en digestion). Ce plasma n'est pas même teinté en rose.

Chien genre loulou de 10 kilogrammes.

	URINE	SANG OXALATÉ
On a obtenu 70 cc. de solution musculaire avec 20 grammes de muscles prélevés au chien précédent.		
6 h. 50, injection intraveineuse de 40 cc. de cette solution.	6 h. 30, o. 7 h., hémoglobinurie. 7 h. 05 —	6 h. 35, plasma normal (lactescent, animal en digestion).
7 h. 17, injection de 30 cc. de solution musculaire.	7 h. 14 — 7 h. 23, hémoglobinurie plus foncée.	6 h. 55, le plasma n'est pas coloré en rose. 7 h. 20, plasma n'est pas rose.
La solution injectée dosée au colorimètre marque 0,223 pour 100 d'hémoglobine.	7 h. 35 — 7 h. 40, un peu moins foncée. 7 h. 52 — 8 h. 07, moins foncée.	

Chien de 9 kilogrammes (le même que ci-dessus deux jours après).

	URINE	SANG OXALATÉ
3 h. 30, chloralose.		
4 h., résection de 34 gr. de muscles qui fournissent 130 cc. de solution d'hémoglobine.		
5 h. 30, injection intraveineuse de 50 cc. de cette solution chauffée à 58°.		5 h. 38, plasma normal.
6 h. 18, injection de 65 cc. de la solution musculaire non chauffée.	6 h. 02, hémoglobinurie douteuse. 6 h. 10, hémoglobinurie légère. 6 h. 27, hémoglobinurie intense. 6 h. 33, hémoglobinurie foncée.	6 h. 22 —

Chien griffon de 17 kilogrammes.

	URINE	SANG OXALATÉ
3 h. 45, chloralose.		
4 h., résection de 53 gr. de muscles qui fournissent 190 cc. de solution musculaire.		
6 h. 10, injection intraveineuse de 80 cc. de cette solution chauffée 1/4 d'heure à 58° et filtrée.	6 h., normale. 6 h. 20, hémoglobinurie rouge foncée. 6 h. 30, hémoglobinurie presque noire.	6 h. 30, plasma clair très légèrement jaunâtre.

Chien braque de 21 kilogrammes.

	URINE	SANG OXALATÉ
3 h 10, chloralose.		
3 h. 45, résection de 67 grammes de muscles. On obtient 200 cc. de solution aqueuse musculaire.		
6 h., injection de 75 cc. de cette solution bouillie et filtrée.	6 h., urine normale. 6 h. 15, pas d'hémoglobine.	
6 h. 50, injection de 100 cc. de solution non chauffée.	6 h. 22 — 6 h. 40 — 6 h. 45 —	
	7 h., grosse hémoglobinurie.	7 h. 05, plasma très légèrement jaune.
	7 h. 15 —	

Le chauffage 15 minutes à 58° n'enlève pas à la solution musculaire la propriété de donner de l'hémoglobinurie ; après ébullition le suc musculaire injecté ne donne plus d'hémoglobinurie parce que son hémoglobine a été coagulée.

Un chien est sacrifié, ses membres postérieurs sont lavés aussitôt par l'aorte avec plusieurs litres d'eau salée. 60 grammes de muscles lavés fournissent 200 de solution d'hémoglobine musculaire ramenée à l'isotonie avec NaCl :

Chien de 10^{kgr},500.

	URINE
5 h. 25, injection intraveineuse de 100 cc. de solution ci-dessus.	5 h. 30, pas d'hémoglobine.
	5 h. 43 —
	5 h. 46 — albuminurie légère.
	5 h. 50, pas d'hémoglobine, albuminurie augmente.
	5 h. 53, albuminurie augmente.
	5 h. 56, hémoglobinurie.

Chienne de 14^{kgr},500.

	URINE
.37, injection intraveineuse de 40 cc. de solution musculaire obtenue avec muscles lavés d'un autre chien.	6 h. 15, normale.
	6 h. 45 — pas d'albuminurie.
	6 h. 53 —
	7 h., hémoglobinurie, cristaux nombreux.
	7 h. 15, hémoglobinurie pâlit.
7 h. 23, injection de 80 cc. de même solution.	7 h. 20, urine très pâle.
	7 h. 30, hémoglobinurie intense.

L'urine hémoglobinurique donne précipité par sulfate de magnésie à saturation ; le liquide filtré après action du sulfate de magnésie donne encore coagulation par chaleur et acide acétique. Il y a donc en même temps albuminurie (globuline et sérine).

Chien griffon de 19 kilogrammes.

	URINE
4 h. 37, injection intraveineuse de 50 cc. de solution aqueuse musculaire (isotonique) fournie par un autre chien.	4 h. 47, hémoglobinurie rouge.
5 h. 03, nouvelle injection de 40 cc. même solution.	5 h., urine presque incolore.
	5 h. 10, hémoglobinurie rouge foncé.

Même chien (le lendemain).

	URINE
5 h. 45, injection intraveineuse de 75 cc. de solution musculaire fournie par un autre chien.	6 h., hémoglobinurie rouge. 6 h. 20, urine normale.

Chien de 11 kilogrammes.

	URINE	SANG OXALATÉ
5 h. 41, injection intraveineuse de 130 cc. de solution musculaire fournie par un autre chien.	5 h. 35, o.	5 h. 30, plasma normal.
	5 h. 54, hémoglobinurie.	5 h. 47, légèrement rose.
	5 h. 57 —	
	6 h. 10 — foncée.	
	6 h. 30 —	
	6 h. 45 — pâlit.	
	6 h. 53 —	

Extrait du muscle cardiaque. — En procédant avec le muscle cardiaque de la même manière qu'avec les muscles des membres nous avons obtenu de l'hémoglobinurie avec la même facilité.

Des expériences qui précèdent nous pouvons conclure que l'hémoglobine musculaire traverse le rein avec une grande facilité même lorsqu'elle se trouve en petite quantité dans le sang circulant. On obtient une hémoglobinurie rouge intense sans qu'il y ait aucune modification apparente de la couleur du plasma. La coloration de l'urine est en général beaucoup plus intense que la solution de l'hémoglobine musculaire injectée ; il se passe au niveau du rein un travail de concentration qui pourrait faire croire au premier abord qu'on recueille dans l'urine plus d'hémoglobine que l'on en a injecté ; cependant, en dosant au colorimètre d'une façon précise l'hémoglobine totale injectée et l'hémoglobine totale qui a passé dans

l'urine on voit qu'une partie a été retenue dans l'organisme.

En procédant par comparaison nous avons vu que nous n'obtenions pas d'hémoglobinurie avec des quantités d'extrait de foie et d'extrait de rate, plus considérables que les quantités d'extrait de muscles nécessaires pour donner de l'hémoglobinurie.

INJECTION D'EXTRAIT DE FOIE

Chien épagneul de 13 kilogrammes.

65 grammes de foie d'un autre chien, haché, pilé, glacé, épuisé par l'eau distillée et filtrée fournissent 100 centimètres cubes de solution (additionnés de NaCl pour isotonie).

	URINE
6 h. 45, injection intraveineuse de 50 cc. de cette solution.	7 h. 15, pas d'hémoglobinurie.
7 h. 05, même injection de 25 cc.	7 h. 45 —
7 h. 27 —	8 heures —

A chaque injection vomissements, somnolence, insensibilité.

L'injection d'une grande quantité de foie n'a pas donné d'hémoglobinurie.

INJECTION D'EXTRAIT DE RATE

Chien roquet de 15 kilogrammes.

30 grammes de rate d'un autre chien (la rate a été lavée par l'artère à l'eau salée), triturée, épuisée par l'eau distillée et soumise à la presse : on obtient 53 centimètres cubes de liquide filtré et additionné NaCl.

	URINE
4 h. 40, injection intraveineuse de 35 cc. de cette solution.	4 h. 50, pas d'hémoglobine.
	5 heures —
	5 h. 20 —
	6 heures —

L'extrait de rate n'a pas donné non plus d'hémoglobinurie.

Hémoglobinurie expérimentale par action directe sur les muscles.

On peut encore provoquer de l'hémoglobinurie musculaire chez l'animal en agissant directement sur les muscles.

INJECTION D'EAU DISTILLÉE DANS LES MUSCLES

Chien de 9^kgr^,500.

	URINE	SANG OXALATÉ
4 h. 30, chloralose.	5 h. 30, o.	
De 4 h. 45 à 5 h. 15, injection dans les masses musculaires des deux cuisses de 150 cc. d'eau distillée à + 5°.	5 h. 40, hémoglobinurie.	
	5 h 50 —	
	6 heures —	
Les muscles durcissent et un tremblement fibrillaire intense apparaît dans ces muscles.		
6 h. 05, massage des cuisses.	6 h. 18 —	6 h. 15, plasma rose très pâle.
	6 h. 40 —	
6 h. 45, tremblement persiste.	7 heures, l'hémoglobinurie a presque disparu.	
6 h. 50 —		
7 heures —		
7 h. 15 —		

Cette hémoglobinurie a certainement été causée par les lésions musculaires. En admettant une destruction des globules par l'eau distillée nous verrons, en nous reportant au chapitre précédent, que cette destruction aurait été très insuffisante pour occasionner de l'hémoglobinurie (page 17).

Chien roquet de 11^kgr^,500.

	URINE
3 h. 22, chloralose.	3 h. 55, pas d'hémoglobine.
4 h. 03 à 4 h. 15, injection dans les masses musculaires de la cuisse gauche de 115 cc. d'eau distillée à + 14°, à la suite contracture et tremblement fibrillaire de ces muscles.	4 h. 27 —
	4 h. 47 —
	5 heures, deux raies spectroscopiques d'oxy-hémoglobine.
	5 h. 10, hémoglobinurie.
	5 h. 25, hémoglobinurie presque disparue.

Chien de 12^{kgr},200.

	URINE
Chloroforme.	
De 5 h. 05 à 5 h. 13, injection dans les masses musculaires de la cuisse gauche de 125 cc., eau distillée à + 15°.	5 heures, pas d'hémoglobine.
	5 h. 25 —
	5 h. 55, hémoglobinurie.
Contractures et contractions fibrillaires des muscles injectés. Massage.	6 h. 15 —

Il est important de rappeler que l'eau distillée injectée directement dans les veines ne nous a donné d'hémoglobinurie qu'à des doses plus considérables que celles que nous avons injectées dans les muscles (page 17).

INJECTION DE GLYCÉRINE DANS LES MUSCLES

Chien braque de 19^{kgr},300.

	URINE	SANG OXALATÉ
2 h. 25, chloralose.	2 h. 35, 0.	
De 3 heures à 3 h. 15, excitation électrique directe des muscles de la cuisse.	3 h. 15, ni hémoglobine, ni albumine.	
	3 h. 35 —	
	3 h. 50, albumine douteuse.	
4 h. 45 à 5 h. 05, broyage à travers la peau des muscles adducteurs de la cuisse droite (chien très endormi).	4 h. 10, albuminurie nette.	
	5 h. 15 —	
	5 h. 30 —	
5 h. 45, injection dans les muscles de la cuisse gauche de 15 cc. de glycérine diluée dans 45 cc. d'eau distillée. A la suite, contractures et contractions fibrillaires des muscles injectés.	6 h. 20, hémoglobinurie.	
	6 h. 45 —	6 h. 45, plasma légèrement rose.

A 6 h. 20 nous avons eu en plus de l'hémoglobinurie quelques globules rouges dans l'urine après centrifugation, aussi devons-nous refaire l'expérience en ce qui concerne la glycérine pour plus de netteté.

Chien de montagne de 22 kilogrammes.

	URINE —	SANG OXALATÉ —
Chloroforme.		
5 h. 30 à 5 h. 37, injection dans les différentes masses musculaires de la cuisse gauche de 22 grammes de glycérine étendue de 44 cc., eau distillée.	5 h. 15, traces d'albumine.	
	5 h. 55, grosse albuminurie, pas d'hémoglobine.	5 h. 50, plasma paraît normal.
	6 h. 05, grosse albuminurie.	
Contracture et contractions fibrillaires intenses de ces muscles.	6 h. 30, hémoglobinurie.	6 h. 45, plasma légèrement rose.
	6 h. 50 —	

Chien de $20^{kgr},500$.

	URINE —
4 h. 10, chloralose.	6 heures, urine normale.
6 h. 12, injection de 20 grammes glycérine diluée de 40 cc. eau distillée, dans les muscles de la cuisse gauche.	6 h. 30 —
	7 heures, albuminurie.
	7 h. 35, hémoglobinurie légère.

Chien de $12^{kgr},200$.

Ce chien a eu la veille hémoglobinurie par injection d'eau distillée dans les muscles de la cuisse gauche.

	URINE —
Chloroforme.	
De 3 h. 30 à 3 h. 35, injection dans les muscles de la cuisse droite de glycérine 10 grammes, diluée dans 20 cc. eau distillée.	3 heures, léger nuage d'albumine.
	4 heures, l'albuminurie augmente.
	4 h. 20, hémoglobinurie légère.
	4 h. 45, hémoglobinurie plus forte.
Contracture et contractions fibrillaires de ces muscles.	5 heures, hémoglobinurie intense.

INJECTION INTRAVEINEUSE DE GLYCÉRINE

Chien de 11 kilogrammes.

	URINE —	SANG OXALATÉ —
Chloroforme.		2 h. 55, plasma normal.
De 3 h. 05 à 3 h. 10, injection intraveineuse de 10 grammes de glycérine diluée dans 20 cc. d'eau distillée.	3 h. 04, 0.	3 h. 18, à peu près le même qu'à 2 h. 55.
	3 h. 27, pas d'hémoglobine, urine très abondante.	
	3 h. 38 —	
	4 h. 05 —	
	4 h. 10 —	

Chien griffon de $22^{kgr},500$.

	URINE
De 2 h. 57 à 3 h. 07, injection intraveineuse de 22 grammes de glycérine diluée dans 44 cc. d'eau distillée.	2 h. 45, léger nuage d'albumine.
	3 h. 25 — polyurie.
	3 h. 42 — pas d'hémoglobine.
	4 h. 40 —
	4 h. 55 —

Comme nous le voyons, l'injection de glycérine diluée dans les veines ne détermine pas d'hémoglobinurie tandis que les mêmes doses de glycérine produisent le phénomène par injection directe dans les muscles. Ces dernières injections sont suivies de contractures et de contractions fibrillaires des muscles injectés, puis on observe de l'albuminurie, puis de l'hémoglobinurie.

Nous avons vu plus haut que l'excitation électrique directe des muscles de la cuisse n'a pas déterminé d'hémoglobinurie après excitation de 15 minutes de durée à deux reprises. Le broyage grossier des muscles à travers la peau n'a pas occasionné chez le même animal d'hémoglobinurie.

Chien de 11 kilogrammes.

Ce chien a déjà reçu par injection intraveineuse 10 grammes de glycérine sans avoir présenté d'hémoglobinurie.

	URINES
De 4 h. 15 à 4 h. 40. L'animal étant endormi, on mit la moelle épinière à nu.	4 h. 10, pas d'hémoglobine.
4 h. 45 à 5 heures, la moelle est sectionnée et le bout périphérique est excité par l'électricité au niveau de la région lombaire.	4 h. 40 —
	5 h. 07 —
	5 h. 22 —
	5 h. 25 —

Chien de 16 kilogrammes (chien dont la rate a été enlevée).

	URINES
2 heures, chloralose.	
3 heures à 3 h. 55, on place le membre postérieur dans un mélange réfrigérant de glace et de sel marin à — 6°.	De 4 heures à 6 h. 30, urine très claire, pas d'hémoglobinurie.
Quand la patte est retirée la peau est congelée par places.	
6 h. 50, injection de 60 grammes d'eau salée à 9 0/00 à la température de + 3° dans les muscles de la cuisse droite.	7 h. 50, pas d'hémoglobinurie. Albuminurie faible ?

Dans les deux expériences précédentes nous n'avons pas observé d'hémoglobinurie. Nous ferons remarquer qu'il ne s'est pas produit de contractures ni de contractions fibrillaires comme cela a été indiqué dans tous les cas où après avoir injecté de l'eau distillée ou de la glycérine dans les muscles, il y a eu hémoglobinurie.

Après avoir démontré que l'injection directe de suc musculaire dans les veines ainsi que des actions directes sur le muscle provoquent de l'hémoglobinurie il nous reste à prouver que dans ces cas c'est bien l'hémoglobine du muscle qui traverse le rein et non pas de l'hémoglobine globulaire à la faveur de certains principes musculaires.

INJECTION DU SUC MUSCULAIRE DÉCOLORÉ

Chienne de 14 kilogrammes.

	URINE
5 h. 45, injection de suc musculaire de chien décoloré par le noir animal.	5 h 30, pas d'albumine.
	6 heures, pas d'hémoglobine, mais albumine.
	6 h. 20 —

Chien roquet de 15 kilogrammes.

	URINE
6 h. 30, injection intraveineuse de 45 cc. de suc musculaire décoloré par le noir animal.	6 heures, urine normale. 6 h. 40, albumine douteuse. 6 h. 50, pas d'hémoglobine.
7 h. 07, injection intraveineuse de 33 cc. de suc musculaire décoloré additionné d'une solution foncée d'hémoglobine globulaire.	7 h. 10 — 7 h. 40 —

Chien de montagne de 22 kilogrammes.

	URINE
5 h. 33, injection intraveineuse de 70 cc. de suc musculaire décoloré.	5 h. 15, pas d'hémoglobine.
6 h. 32, injection intraveineuse de 10 cc. d'hémoglobine globulaire de 2,5 de sang.	6 h. 05 — 7 heures —

L'injection intraveineuse de suc musculaire privé par le noir animal de son hémoglobine n'a pas provoqué d'hémoglobinurie, soit qu'on l'injecte seul, soit qu'on l'injecte associé à l'hémoglobine globulaire.

Injection de suc des muscles blancs et de suc des muscles rouges de lapin.

Un lapin de 2^{kgr},030 est sacrifié et ses muscles sont lavés par l'aorte avec de l'eau salée. 45 grammes de muscles blancs glacés, triturés, épuisés par l'eau distillée fournissent 100 grammes de solution. Cette solution ne donne pas de raies spectroscopiques. 50 grammes de ces muscles rouges sont traités de même et donnent 150 grammes de solution. Cette solution est seulement rose pâle et contient de l'oxy-hémoglobine constatable au spectroscope.

Les deux solutions sont rendues isotoniques par addition de NaCl.

Chien de 17 kilogrammes.

	URINE
6 h. 12, injection intraveineuse de 50 cc. de suc de muscles blancs.	6 heures, nuage d'albumine.
7 h. 20, injection intraveineuse de 100 grammes de suc de muscles rouges ci-dessus.	6 h. 50, l'albuminurie augmente, pas d'hémoglobine.
	7 h. 30, hémoglobinurie nette.

Chien de 13^{kgr},500.

	URINE
5 h. 22, injection de 40 cc. de solution de muscles blancs de lapin additionnés de l'hémoglobine globulaire du même lapin.	5 h. 44, pas d'hémoglobine.
	5 h. 50 —
	6 heures —

Le suc de muscles rouges de lapin donne de l'hémoglobinurie, le suc de muscles blancs n'en donne pas. Le mélange de suc de muscles blancs et d'hémoglobine globulaire ne détermine pas d'hémoglobinurie. Ces expériences et les précédentes prouvent que c'est l'hémoglobine du muscle qui passe et non pas l'hémoglobine des globules dont le passage serait favorisé par des principes musculaires.

Les expériences suivantes de dosage nous mèneront aux mêmes conclusions.

Chien de 6^{kgr},200.

	URINE
6 h. 40, injection intraveineuse de 10 cc. de suc musculaire additionné de 10 cc. d'hémoglobine musculaire.	6 h. 50, hémoglobinurie.
	7 heures —
	7 h. 12, l'hémoglobinurie a presque disparu.

En comparant la quantité d'hémoglobine qui a traversé

le rein avec la quantité injectée on voit que cette dernière est : 1° très inférieure à la richesse du mélange injecté, 2° même inférieure à la quantité d'hémoglobine musculaire injectée.

Dans l'expérience suivante nous avons fait les dosages au colorimètre.

Chien de 17 kilogrammes.

	URINE
4 h. 45, injection intraveineuse de 20 cc. de solution musculaire fournie par un autre chien.	4 h. 55, pas d'hémoglobine.
	4 h. 57, hémoglobinurie rose.
	5 h. 08, hémoglobinurie rouge assez foncée.
	5 h. 15 —
	5 h. 25 —
	5 h. 30, urine pâlit.
	5 h. 35 —
	5 h. 40, disparition de l'hémoglobine.
6 h. 02, injection intraveineuse de 20 cc. de la même solution musculaire plus 10 cc. d'une solution très foncée d'hémoglobine globulaire	6 h. 10, apparition d'hémoglobinurie.
	6 h. 45, disparition d'hémoglobinurie.

Nous avons donc obtenu dans l'expérience précédente deux fois apparition et disparition d'hémoglobinurie.

Une fois après l'injection d'hémoglobine musculaire seule, la deuxième fois avec la même quantité d'hémoglobine musculaire additionnée d'hémoglobine globulaire.

La quantité d'hémoglobine de la première hémoglobinurie est totalisée et ramenée par addition d'eau au volume de la solution injectée ; on procède de la même manière avec la deuxième hémoglobinurie. Après dosage comparatif au colorimètre de l'hémoglobine de ces deux hémoglobinuries et des deux solutions injectées on conclut que :

Dans la première hémoglobinurie il a passé dans l'urine un peu moins de la moitié de l'hémoglobine injectée et dans la seconde une quantité d'hémoglobine correspondant à la moitié de l'hémoglobine musculaire injectée.

Donc il a passé dans le rein à peu près la même quantité d'hémoglobine après les deux injections. L'hémoglobine globulaire ajoutée en très forte proportion à l'hémoglobine musculaire dans la deuxième injection n'a pas modifié le phénomène. La même quantité d'hémoglobine musculaire a passé dans l'urine après la deuxième injection, l'hémoglobine globulaire n'a pas traversé le rein.

Nous allons maintenant donner successivement les tableaux de l'hémoglobinurie musculaire expérimentale, de l'hémoglobinurie du cheval, et de l'hémoglobinurie dite à frigore de l'homme, puis nous les comparerons.

1° *Hémoglobinurie musculaire expérimentale du chien.* — Toutes les expériences précédentes établissent très nettement la possibilité d'une hémoglobinurie musculaire expérimentale. Cette hémoglobinurie est indépendante de toute lésion des globules rouges et due purement à l'hémoglobine propre du muscle qui traverse le rein avec une bien plus grande facilité que l'hémoglobine globulaire.

La mise en liberté de l'hémoglobine musculaire est liée à une lésion des fibres musculaires. Cette lésion peut être occasionnée par des substances irritantes (eau distillée, glycérine). La réfrigération d'un membre sur un

animal endormi n'a pas occasionné d'hémoglobinurie, dans ce cas il n'y a eu ni contracture, ni contractions fibrillaires des muscles refroidis.

Le refroidissement lent de la température centrale de plus de 10° n'a pas occasionné d'hémoglobinurie. Dans tous les cas où nous avons observé de l'hémoglobinurie par action directe sur le muscle nous avons vu avant l'apparition de l'hémoglobine dans l'urine, de la contracture et des contractions fibrillaires des masses musculaires.

L'élimination de l'hémoglobine musculaire est rapide et peut ne durer que quelques dizaines de minutes quand elle existe en faible quantité dans le sang.

La proportion d'hémoglobine musculaire nécessaire dans le sang circulant pour occasionner de l'hémoglobinurie est si faible que les caractères macroscopiques du plasma n'en sont pas modifiés. Il s'opère au niveau du rein un travail de concentration qui fait que l'urine recueillie est rouge alors que le plasma est incolore. En réalité quand on injecte de l'hémoglobine musculaire dans les veines la quantité retrouvée dans l'urine est toujours notablement inférieure à la quantité injectée ; et si l'urine est plus rouge que la solution injectée l'urine est moins abondante que cette dernière.

L'albuminurie peut s'observer avant l'hémoglobinurie.

2° ***Hémoglobinurie musculaire du cheval.*** — Nous pensons que cette désignation répond mieux à la réalité que les termes de paraplégie, congestion de la moelle, hé-

moglobinémie, hémoglobinurie paroxystique, hémoglobinurie à frigore, qui ont été reconnus insuffisants, trop vagues ou même faux. Les manifestations musculaires sont au contraire capitales dans cette affection et M. Lucet, qui a la plus grande expérience en cette matière, a toujours constaté les symptômes musculaires cliniquement, et les lésions macroscopiques et microscopiques quand il a pu faire l'autopsie des animaux. Nous empruntons au traité de M. Cadiot (page 312) la description de l'hémoglobinurie du cheval.

« Très habituellement c'est pendant le travail que l'affection éclate ; l'invasion est soudaine. D'autant plus ardent à la besogne qu'il vient d'avoir un plus long repos, l'animal se montre tout à coup inquiet, en proie à un malaise qui s'accentue à vue d'œil ou à des coliques : l'allure se ralentit, le coup de collier est moins franc, il y a des *frissons,* des *tremblements,* de la sudation localisée à certaines régions ou généralisée ; la respiration est accélérée, parfois plaintive et un peu dyspnéique, la physionomie est anxieuse, les naseaux dilatés, l'œil brillant ; en même temps ou presque aussitôt apparaissent *des troubles de la locomotion.* Dans la plupart des cas, ces premiers phénomènes de l'accès hémoglobinurique surviennent dix minutes ou un quart d'heure après la sortie de l'écurie ; dans d'autres au bout d'une demi-heure à une heure et quelquefois plus tardivement. ».. . . . .

. . . .

« *Les troubles de la locomotion,* l'un des *deux grands symptômes de la maladie,* sont variables dans leur forme, leur localisation, leur intensité. Tantôt ils consistent en

une raideur généralisée ou localisée au train postérieur, semblable à celle provoquée par le rhumatisme musculaire ; tantôt ce sont des phénomènes paralytiques ». . . . .

« *Chez certains sujets une grande partie du système musculaire est affectée ; chez la plupart des myosites sont localisées superficielles ou profondes. Aucune région n'en est exempte ;* . . . » Pour Fröhner les myosites détermineraient le passage de l'hémoglobine dans le sang.

La présence d'hémoglobine (plus ou moins abondante) dans l'urine est d'une constance presque absolue.

Les lésions musculaires suivant leur degré guérissent ou persistent et sont suivies d'atrophie.

L'albuminurie est constante.

La température reste normale, on a cependant signalé des élévations de 2°.

L'examen du sérum recueilli pendant l'attaque ne contiendrait pas d'hémoglobine suivant certains auteurs, et en contiendrait pour d'autres. Nous avons vu nous-même un échantillon de sérum recueilli par M. Lucet, en pleine attaque qui était de coloration normale. On y trouvait seulement au spectroscope deux raies pâles d'oxy-hémoglobine.

3° ***Hémoglobinurie à frigore de l'homme.*** — L'hémoglobinurie à frigore survient par crise. Elle frappe surtout l'homme d'âge moyen à l'occasion d'un *refroidissement* ou d'une *fatigue musculaire*. Elle débute d'ordinaire par une sensation de froid et un *frisson intense*. En même temps apparait de la pâleur de la face et de la

cyanose des extrémités, des douleurs lombaires, des accès de bâillement, d'étirement ; le malade s'étire « *si violemment qu'on croirait qu'il va se rompre la colonne vertébrale* » (Hayem).

« *Au niveau des lombes, des parois du thorax et jusque dans les cuisses, il éprouve une sensation pénible qui rappelle celle de la courbature.* (Giraudeau.)

« . . . *mais les sensations de lassitude et de courbature persistent et se prolongent plusieurs jours alors que les autres symptômes qu'il nous reste à énumérer auront disparu.* » (Giraudeau.)

Il peut exister des éruptions cutanées, des œdèmes, du gonflement du foie et de la rate, de l'ictère. On peut observer une température assez élevée.

Les urines contiennent rapidement de l'hémoglobine, et elle apparaît suivant la quantité rose, rouge ou presque noire. Hayem insiste sur la présence de méthémoglobine. L'albumine, globuline pour Gull, serine et globuline pour Saundby, existe d'une façon constante et apparaît souvent dans l'urine avant l'hémoglobine. Le sérum sanguin recueilli pendant la crise contenait de l'hémoglobine dans certains cas et dans d'autres paraissait normal. La fin de l'accès est signalée par une transpiration abondante. La durée dépasse rarement quelques heures. La mort, très exceptionnellement, peut survenir avec anurie, la guérison est la règle, le malade conservant pendant quelques jours la fatigue générale et de la courbature. Le même tableau se reproduira par la suite sous l'influence des mêmes causes. Chaque fois par exemple qu'il s'exposera au froid.

Albuminurie. — A côté de cet accès typique on a signalé (Giraudeau) des crises larvées avec frissons, étirement, bâillement, courbatures et urines albumineuses sans hémoglobinurie.

Bastianelli a observé à la suite de la marche des crises d'hémoglobinurie pouvant alterner avec de simples accès d'albuminurie ; Ralfe a publié des faits analogues. Chauffard a vu chez un hémoglobinurique une crise caractéristique dans laquelle il n'y eut que de l'albuminurie. Ces faits permettent de considérer certaines albuminuries de fatigue ou à frigore comme de même nature que l'hémoglobinurie. Nous rappellerons que dans les expériences exposées dans ce chapitre, nous avons vu, dans des cas d'hémoglobinurie musculaire, l'albuminurie précéder l'apparition de l'hémoglobine dans l'urine.

Considérations générales.

Si nous comparons maintenant les trois formes d'hémoglobinuries précédentes, hémoglobinurie musculaire expérimentale du chien, hémoglobinurie musculaire du cheval, et hémoglobinurie à frigore de l'homme, nous voyons un grand parallélisme dans les symptômes. Chez l'homme et chez le cheval la cause reconnue est le froid ou la fatigue musculaire. Le début se fait par des frissons et tremblement. Chez l'homme on observe du tremblement violent, des douleurs lombaires, des accès de bâillement, d'étirement ; chez le cheval les manifestations musculaires sont portées au maximum, contractures,

myosites, paralysies, atrophies. Les urines se présentent avec les mêmes variations dans la coloration. L'élévation de température, de même que l'absence de coloration du sérum sanguin a été signalée dans les deux cas. L'albuminurie existe d'une façon constante chez l'homme et chez le cheval. La sudation abondante appartient également à l'hémoglobinurie de l'homme et à celle de l'animal.

Dans les deux cas l'organisme loin de devenir réfractaire après une première atteinte reste au contraire prédisposé à des crises ultérieures. L'immunité n'existe pas même pendant quelques jours, on a signalé souvent des crises très rapprochées chez l'homme et M. Lucet a vu chez le cheval trois crises successives en quelques jours. Ainsi donc les causes, le début, la plupart des symptômes, l'évolution, la durée, la terminaison, les récidives sont les mêmes chez l'homme et chez le cheval.

Seules les manifestations musculaires présentent des différences : minimes chez l'homme, elles sont très intenses chez le cheval. La gravité beaucoup plus grande de l'affection chez cet animal réside vraisemblablement dans une fragilité, une susceptibilité plus grande de son tissu musculaire et peut être aussi dans ce fait que l'homme peut supprimer la cause (froid ou fatigue musculaire) plus rapidement que l'animal. En effet, l'affection n'est souvent reconnue chez le cheval que quand il tombe et ne peut plus se relever, et il est admis que les circonstances qui aggravent les symptômes sont précisément la prolongation du froid, la marche, ou les frictions violentes après le début des accidents (Lucet).

Pathogénie. — Les faits observés en pathologie humaine et en médecine vétérinaire sont éclairés par l'hémoglobinurie musculaire expérimentale que nous avons réalisée chez le chien. Elle nous montre comment par ses lésions, ses contractures, ses contractions fibrillaires le muscle peut laisser échapper son hémoglobine propre. Elle nous montre avec quelle facilité l'hémoglobine du muscle contrairement à l'hémoglobine des globules traverse le rein. Elle nous explique l'albuminurie et l'absence de coloration rouge du sérum sanguin. (Il va sans dire que cette absence de coloration n'est pas absolue et que le sérum sera teinté s'il contient une très grande quantité d'hémoglobine musculaire.) Nos expériences ont donc l'avantage de concilier les cas où le sérum a été trouvé normal et ceux où il a été trouvé teinté par l'hémoglobine. Dans l'hémoglobinurie globulaire au contraire, nous l'avons vu, l'hémoglobinurie ne peut se produire qu'avec un sérum nettement rouge.

Nous n'expliquerons pas, nous ne croyons pas qu'on puisse expliquer dans l'état actuel de la science pourquoi tel individu ou tel animal sera atteint d'hémoglobinurie alors que tel autre vivant au même endroit, du même régime, exposé aux mêmes causes en sera préservé. La même question peut se poser pour toutes les maladies, pour toutes on peut invoquer des prédispositions ou des états réfractaires, pour toutes ou presque toutes nous sommes réduits en dernière analyse à des hypothèses.

Dans le cas particulier nous pouvons pour ce qui est du mécanisme concevoir que la fatigue exagérée puisse déterminer (toujours chez des sujets prédisposés) des

lésions musculaires capables comme dans l'hémoglobinurie expérimentale de faire passer l'hémoglobine du muscle dans la circulation.

Quant à l'action du froid nous ne croyons pas d'après nos expériences (refroidissement général ou local) qu'il provoque de l'hémoglobinurie en agissant directement sur le muscle. Sans doute une congélation totale, accompagnée de lésions considérables pourrait, nous le pensons, occasionner de l'hémoglobinurie, mais il ne s'agit de rien de semblable dans l'hémoglobinurie de l'homme ou du cheval. En effet, une matinée fraîche d'été, un courant d'air frais pendant la saison chaude suffit à occasionner une crise. Un frisson survient et la crise débute.

M. Chauffard a fait sur un malade atteint d'hémoglobinurie une expérience qui éclaire le mécanisme de l'action du froid.

Après avoir séparé du reste de la circulation par un lien serré une main du malade il plongea cette main dans l'eau glacée et observa une crise larvée avec frissons, claquements des dents, douleurs lombaires comparables aux accès typiques.

« Le malade a très bien noté que ce qui lui donne ses accès *c'est moins l'action directe du froid* que le fait du refroidissement. Dès que cette sensation de refroidissement est perçue l'accès est inévitable et se montre avec des caractères à peu près constants ». (Chauffard.)

M. Chauffard s'appuyant sur cette expérience invoque l'action du système nerveux mais il ne peut préciser ce mode d'action.

Nos recherches nous permettent de croire que le système nerveux détermine l'hémoglobinurie en créant le frisson, le tremblement. Le tremblement est un moyen de défense de l'organisme qui lutte contre le froid. C'est un acte réflexe qui a pour but de produire de la chaleur par le travail musculaire, donc il y a travail musculaire et dans certains cas travail musculaire exagéré si le tremblement est intense et prolongé.

Nous entrevoyons donc le lien entre l'hémoglobinurie par le froid et l'hémoglobinurie par la fatigue musculaire.

Il nous est encore permis de nous demander si certains cas d'hémoglobinurie survenus dans des maladies infectieuses avec accès de tremblements violents (paludisme, etc.) ne sont pas justiciables de ce même mécanisme que nous invoquons pour l'hémoglobinurie à frigore.

L'hémoglobinurie, comme nous le disions dans une note à l'Académie des Sciences (24 novembre 1902), nous apparaît sous la dépendance d'un réflexe à point de départ cutané (impression de froid) et à point terminal musculaire (tremblement).

HÉMOGLOBINURIE URINAIRE

L'urine peut-elle avoir une action destructive vis-à-vis des globules rouges ? Est-il possible qu'un malade ayant une hémorragie rénale, uretérale ou vésicale présente après action de son urine sur ses globules non pas de l'hématurie, mais de l'hémoglobinurie ? Van Rossen l'avait pensé, il avait même attribué un rôle aux oxalates dans la destruction supposée des globules par l'urine, mais les expériences ne furent pas favorables à l'hypothèse de Van Rossen et les auteurs qui mirent des globules rouges dans de l'urine n'obtinrent pas d'hémolyse. Les résultats négatifs trouvés à cette époque s'expliquent par la rareté des urines humaines globulicides et surtout par ce fait qu'on ne tenait pas compte de la concentration de l'urine. On sait, en effet, aujourd'hui, qu'une action globulicide peut être empêchée quand elle s'exerce dans un milieu hypertonique comme l'est le plus souvent l'urine. Aussi l'hypothèse de Van Rossen fut-elle universellement repoussée et n'est-elle mentionnée dans les traités qu'au point de vue historique. Et cependant l'urine étant un liquide toxique, comme cela a bien été démontré

par M. Bouchard, on pouvait se demander dans quelle mesure sa toxicité s'exerçait vis-à-vis des globules rouges. Déjà dans le même ordre d'idées M. Cuffer a donné une explication avec expériences à l'appui de l'anémie et des altérations globulaires dans les néphrites et dans l'urémie par les poisons retenus dans l'organisme. Nous avons d'abord montré comment l'urine humaine pouvait être globulicide pour les globules de lapin, mais nous passerons ces recherches sous silence pour ne nous occuper que de l'action de l'urine humaine sur les globules humains; par là seulement nous pourrons arriver à établir l'existence d'une hémoglobinurie d'origine urinaire.

D'une façon générale, l'urine est un mauvais milieu pour les globules rouges et cela se conçoit à priori si l'on considère les différences profondes qui existent entre la composition de l'urine et celle du plasma sanguin milieu naturel des globules, on en jugera encore mieux par le tableau suivant qui indique l'action sur les mêmes globules rouges normaux de 5 urines fraîches parmi lesquelles 4 ont été prises au hasard dans une salle de malades et une provient du même homme qui a fourni les globules rouges.

4 centimètres cubes d'urine d'H. normal + 1 goutte sang normal = (2 heures d'étuve) = globules noirâtres épineux ratatinés.

4 centimètres cubes d'urine, salle Louis, n° 10 (la Salpêtrière) + 1 goutte sang normal = (2 heures d'étuve) = destruction.

4 centimètres cubes d'urine, salle Louis, n° 9 (la Salpê-

trière) + I goutte sang normal = (2 heures d'étuve) = globules épineux.

4 centimètres cubes d'urine, salle Louis, n° 26 (la Salpêtrière) + I goutte sang normal = (2 heures d'étuve) = globules crénelés, légèrement décolorés.

4 centimètres cubes d'urine, salle Louis, n° 16 (la Salpêtrière) + I goutte sang normal = (2 heures d'étuve) = forme à peu près normale, coloration noirâtre.

(Les globules ont été examinés après centrifugation pour juger de leur coloration sous une certaine épaisseur et au microscope pour juger de leur forme.)

Sans nous arrêter maintenant aux causes de ces modifications des globules nous voyons par ce tableau que parmi 5 urines prises au hasard pas une n'a conservé les globules rouges rigoureusement normaux quant à leur forme et leur couleur ; nous voyons même que dans un cas l'urine a détruit les globules rouges. Nous pouvons maintenant supposer que si la malade (salle Louis, n° 10) avait eu une légère hémorragie rénale, par exemple, et que ses globules soient restés en contact avec son urine pendant deux heures dans sa vessie (à 37° comme à l'étuve) elle aurait eu de l'hémoglobinurie et non pas de l'hématurie.

Étudions donc comment l'urine peut être globulicide pour les globules rouges. Nous ferons d'abord l'étude de l'action globulicide *in vitro*, puis l'étude de l'action globulicide de l'urine *in vivo*, ce qui constituera la partie clinique de cette question.

Action globulicide in vitro (1).

L'urine est un liquide très variable, dans sa composition variable par l'alimentation, par le genre de vie, les maladies variables dans sa concentration moléculaire, dans sa réaction, etc. Toutes ces causes si nombreuses peuvent jouer un rôle dans l'action nocive sinon toxique de l'urine ; nous n'étudierons que les principales.

Influence de la concentration de l'urine ou action osmo-nocive. — Quand on fait tomber des globules rouges dans une solution saline de concentration égale au sérum sanguin si cette solution ne contient pas de substances toxiques pour les globules rouges ceux-ci conservent à peu près leur forme normale. Si la solution est plus concentrée, notablement hypertonique par rapport au sérum sanguin, les globules rouges cèdent de leur eau et se ratatinent, si la solution est au contraire peu concentrée notablement hypotonique par rapport au sérum sanguin les globules rouges se gonflent et laissent échapper leur hémoglobine qui colore le liquide. L'urine, en dehors de tout effet toxique vrai, se comporte vis-à-vis des globules comme une solution saline et son action est soumise aux lois de l'osmose. Nous avons un moyen très simple de connaître la concentration d'une urine, c'est de prendre

(1) On trouvera au début de ce chapitre plusieurs notions et expériences que nous avons déjà publiées, en collaboration avec notre ami Pagniez, et exposées également dans sa thèse. Nous avons jugé indispensable de les reproduire ici pour la compréhention de la suite du chapitre.

son point de congélation ou Δ (Δ étant proportionnel au nombre des molécules contenues dans l'unité du volume). Nous connaissons le Δ du sérum sanguin qui varie très peu (— 0°,54 à — 0°,56), nous verrons que celui de l'urine peut s'en éloigner d'une façon considérable. Nous l'avons vu au cours de nos recherches varier de — 0,24 à — 2. On prévoit donc à l'avance, en connaissant le Δ de l'urine, comment les globules rouges se comporteront dans cette urine. Si Δ est très inférieur à — 0°,54 les globules rouges se gonfleront, laisseront échapper leur hémoglobine et l'urine restera colorée, même après centrifugation.

1° Urine du n° 27, salle Barth, hôpital Tenon. Néphrite. Cette urine émise après boissons abondantes à — 0,57.

Réaction = légèrement alcaline.

6 centimètres cubes de cette urine + II gouttes de sang du malade donnent laquage immédiat.

2° Urine n° 20, salle Couverchel, Tenon. Néphrite = — 0°,42.

5 gouttes de cette urine + I goutte sang homme normal = laquage immédiat.

3° Urine du n° 21, salle Nélaton, hôpital Tenon. Émise après boisson abondante = — 0°,23.

Les globules d'homme normal sont laqués en tombant dans cette urine.

Nous croyons inutile de multiplier ces exemples d'action globulicide de l'urine par osmo-nocivité ; toutes les urines faiblement concentrées ayant un Δ proche de 0°, les urines des néphrites chroniques, par exemple, donnent un semblable résultat. Une alimentation peu riche en sels donnera une urine peu concentrée et par consé-

quent osmo-nocive ; et c'est ainsi que s'explique l'action globulicide de l'urine des enfants nouveau-nés et des malades soumis au régime lacté signalée par MM. Sabrazès et Fauquet.

Il importe d'insister quand on parle d'action osmo-nocive de l'urine sur le rôle capital joué par l'urée.

Si l'on fait tomber des globules rouges dans une solution d'urée isotonique ou hypertonique par rapport au sérum sanguin, on voit ces globules rouges être laqués comme s'ils tombaient dans de l'eau distillée. Si dans de semblables solutions d'urée on ajoute en tâtonnant du chlorure de sodium jusqu'à ce que l'hémolyse ne se produise plus, on voit que la quantité de NaCl qu'il a fallu ajouter est la même qu'il faut mettre dans de l'eau distillée pour éviter l'hémolyse. Nous voyons que les solutions de l'urée échappent aux lois de l'osmose et se comportent comme l'eau distillée vis-à-vis des globules rouges: Ces faits bien démontrés par Gryns nous apprennent pourquoi certaines urines ayant une concentration égale ou supérieure au sérum sanguin peuvent détruire cependant les globules rouges par action osmo-nocive. Du Δ obtenu par la congélation de l'urine, il faut donc retrancher ce qui, dans l'abaissement de ce point de congélation, est attribuable à l'urée.

Influence de l'acidité de l'urine sur son action globulicide. — L'acidité nous a paru jouer un rôle très important dans l'action globulicide de l'urine humaine vis-à-vis des globules de lapin ; les globules humains y sont plus résistants, mais peuvent cependant être dé-

truits par les acides de l'urine, tout au moins par l'acide hippurique comme nous allons le voir.

Nous avons essayé successivement l'influence de l'acide *urique*, de l'*urate de soude* sans obtenir de résultats positifs avec les doses de ces corps que l'on trouve d'ordinaire dans l'urine ; il est d'ailleurs difficile d'expérimenter avec ces substances peu solubles.

Matières colorantes. — M. Bouchard a montré que les matières colorantes possédaient une action toxique très marquée et nous avons vu également que des urines globulicides pour le sang de lapin perdaient cette action quand nous les décolorions par le noir animal. Mais le noir animal peut retenir d'autres parties constituantes des urines, en particulier les acides comme nous l'avons constaté et ce fait nous empêche de conclure au sujet de l'action des matières colorantes de l'urine sur les globules rouges.

Carbonate d'ammoniaque et créatine. — MM. Cuffer et Regnard ont montré que le carbonate d'ammoniaque et la créatine possédaient *in vivo* et *in vitro* une action destructive vis-à-vis des globules rouges. Nous n'avons pas répété ces expériences, mais ces recherches nous indiquent au moins que ces substances peuvent prendre une part dans l'action globulicide de l'urine.

Le phosphate acide de soude nettement destructeur pour les globules du lapin est dépourvu d'action globulicide pour les hématies de l'homme aux doses où il se trouve dans l'urine.

Tous ces corps ont été essayés vis-à-vis des globules rouges de l'homme normal en milieu isotonique ou légèrement hypotonique, on sait en effet qu'un milieu légèrement hypotonique fait gonfler les globules rouges sans que l'hémoglobine diffuse et qu'ils sont ainsi plus sensibles à un agent globulicide qui n'aurait pas été mis en évidence en milieu isotonique ou hypertonique.

L'acide hippurique est au contraire doué d'un pouvoir globulicide manifeste.

5 centimètres cubes, solution NaCl à 6,6 pour 1 000 + 2 gouttes, solution acide hippurique à $0^{gr},50$ pour 100 + 1 goutte sang = pas d'hémolyse.

5 centimètres cubes, solution NaCl à 6,6 pour 1 000 + 4 gouttes, solution acide hippurique à $0^{gr},50$ pour 100 + 1 goutte sang = laquage.

5 centimètres cubes, solution NaCl, 9,5 pour 1 000 + 4 gouttes, solution acide hippurique à $0^{gr},50$ pour 100 + 1 goutte sang = laquage.

5 centimètres cubes, solution NaCl, 9,5 pour 1 000 + 6 gouttes, solution acide hippurique à $0^{gr},50$ pour 100 + 1 goutte sang = laquage.

On voit que l'acide hippurique est un agent destructeur puissant de globules rouges à doses assez faibles. Son action est rapide, la destruction se fait en un quart d'heure et moins, elle n'est pas limitée à la destruction globulaire, mais occasionne encore la disparition de la teinte rose de l'hémoglobine, la solution devenant jaunâtre en même temps que les raies spectroscopiques caractéristiques de l'oxy-hémoglobine vont en disparaissant. On comprend l'importance de ce phénomène, qui

peut faire méconnaître, s'il existe avec l'urine, une hémoglobinurie, aussi y reviendrons-nous plus loin.

Action de l'urine additionnée d'acide hippurique. — Cette action de l'acide hippurique que nous venons d'observer, lorsqu'on fait agir sur des globules rouges de faibles quantités de ce corps dissous dans du sérum isotonique, peut encore s'observer lorsqu'on ajoute de l'acide hippurique à une urine qui auparavant n'était pas globulicide.

Action globulicide indépendante de l'osmo-nocivité et de l'acidité. — Nous avons trouvé dans quelques cas rares, il est vrai, des urines globulicides pour le sang humain en dehors de toute question d'osmo-nocivité ou d'acidité. Il est facile de se mettre dans l'expérimentation à l'abri de l'influence osmo-nocive en faisant agir l'urine sur les globules rouges dans une solution saline isotonique. Nous avons vu ainsi : l'urine d'une femme atteinte de leucémie être globulicide pour le sang d'homme normal. Il est encore facile de prendre le point de congélation de l'urine et de s'assurer que NaCl est en quantité suffisante pour que l'urine ne détruise pas les globules par défaut de concentration.

N° 11, salle Barth, Tenon. Néphrite.

Urine fraîche acide.

NaCl = 9 grammes pour 1 000.

$\Delta = -0°,81$.

Diffusion légère avec sang d'homme normal.

N° 17 *bis*, salle Barth, Tenon. Néphrite.
26 *novembre*.
Urine neutre ou légèrement alcaline.

NaCl = 4gr,8.

Diffusion nette avec sang d'homme normal.

N° 11, salle Damaschino, Charité.
Urine légèrement acide.

$\Delta = -0°,54$.
NaCl = 4,8.

Action globulicide nette *in vitro*.

N° 15, salle Bouillaud, Charité.
Urine neutre.

NaCl = 4,7.
$\Delta = -0°,54$.

Action globulicide nette.

Dans ces cas le Δ d'une part et surtout le dosage de NaCl (qui à lui seul empêcherait l'action osmo-nocive) nous montrent qu'il y a là un autre facteur que l'osmo-nocivité, et nous voyons que l'acidité d'autre part ne saurait être incriminée tout au moins dans le dernier cas.

Plusieurs fois nous avons vu des urines de malades globulicides pour le sang de lapin être atténuées notablement dans leur action par le chauffage à 56° et l'on peut se demander si dans des cas pathologiques il ne passe pas dans l'urine des substances hémolysantes analogues aux ferments ou aux alexines. Le passage de ferments digestifs a d'ailleurs été signalé dans l'urine.

Action globulicide de l'urine in vivo. — Étude clinique.

Nous venons de voir que l'urine pouvait être globulicide *in vitro* et comment elle pouvait l'être ; nous

allons maintenant montrer par des exemples cliniques que l'urine peut dans l'appareil urinaire agir sur les globules d'une hémorragie rénale, uretérale ou vésicale et que finalement au moment de l'émission de l'urine on observe dans certains cas non pas une hématurie mais une hémoglobinurie.

N° 20, salle Couverchel, hôpital Tenon.

Femme enceinte, atteinte de néphrite, urine contient $2^{gr},50$ à 3 grammes d'albumine par litre.

Le 15 *avril*, l'urine examinée aussitôt après l'émission présente les 2 raies spectroscopiques très nettes de l'oxyhémoglobine, la centrifugation ne donne que quelques rares globules rouges, des cylindres et des globules blancs.

$$\Delta = -0°,49.$$

Des globules d'homme normal placés dans cette urine sont détruits.

Quelques gouttes du sang de la malade sont recueillies dans de l'eau salée isotonique, le liquide après centrifugation ne contient pas d'hémoglobine en liberté, ce qui est la preuve que la malade n'avait pas d'hémoglobinémie.

Le sérum obtenu par ventouses scarifiées n'est pas rose mais jaune et opalescent. Il ne s'agit donc pas ici d'hémoglobinurie d'origine sanguine, puisque le sang ne contenait pas d'hémoglobine, mais bien d'hémoglobinurie d'origine urinaire puisque l'urine était globulicide *in vitro*. L'hémorragie primitive avait eu lieu presque certainement dans le rein qui, comme nous l'avons vu par les cylindres, était lésé.

N° 11, salle Barth, Tenon.

D..., 56 ans, journalier.

Antécédents héréditaires. — Rien à signaler. — Il a perdu 4 enfants de 15, 4, 3 et 2 ans, mais ne peut dire par quelles maladies.

Il n'a jamais été malade, il porte au cou la cicatrice d'un coup de baïonnette reçu en 1870.

Depuis quelques années il est obligé de se relever chaque nuit pour uriner, ses paupières sont enflées chaque matin, il se plaint de sensation de froid aux genoux et dans les reins, avec sensation de doigt mort aux mains et aux pieds.

Il y a un an il a été pris de céphalée, de dyspnée, œdème des jambes.

Il fut soigné deux fois à la salle Barth pour ces accidents, une première fois du 16 novembre 1901 à janvier 1902 et une deuxième fois à partir du 18 janvier 1902.

Mis au régime lacté, ce malade mangeait en cachette et eut plusieurs fois des accidents graves. En avril 1902, il eut de l'anasarque, et œdème des membres et des bourses, ascite légère, œdème des poumons et léger hydrothorax ; du côté du cœur on observa des crises de tachycardie avec angoisse. L'auscultation révélait un bruit de galop. Le foie et la rate étaient normaux.

Étude des urines. — Les urines ont toujours été albumineuses et ont contenu jusqu'à 6 et 8 grammes d'albumine par jour.

26 *novembre* 1901. — L'urine est de coloration rouge, de réaction neutre ou légèrement alcaline. Les deux raies spectroscopiques de l'oxy-hémoglobine existent, la centrifugation ne donne qu'un léger dépôt blanchâtre, il est difficile de dire même au microscope s'il existe des globules rouges dans ce dépôt.

NaCl de cette urine, $4^{gr},8$ pour 1 000.

Additionnée de globules rouges d'homme normal cette urine donne une diffusion nette.

27 *novembre*.

Urine fraîche, réaction acide.

$$NaCl = 5^{gr},46 \text{ pour } 1\,000.$$

$$\Delta = -0^{\circ},84.$$

Raies d'oxyhémoglobine nettes.

Après centrifugation léger dépôt blanchâtre.

Globules rouges très rares déformés, douteux.

Action globulicide *in vitro* pour les globules normaux faible.

28 *novembre.*

Urines rougeâtres.

Réaction acide.

Raies spectroscopiques douteuses.

Action globulicide très faible *in vitro* pour les globules du malade.

Du sang du malade est recueilli dans un peu d'eau salée isotonique et centrifugé ; le liquide centrifugé ne contient pas d'hémoglobine en liberté.

2 *décembre.*

Urine rouge, acide.

Raies spectroscopiques d'oxyhémoglobine persistant après centrifugation.

Pas de globules rouges dans la partie centrifugée.

NaCl = 5 grammes pour 1 000.

Pas d'action globulicide *in vitro* pour les globules normaux. Depuis l'urine examinée à plusieurs reprises contient à certaines périodes de l'hémoglobine et à d'autres périodes ne semble pas en contenir.

Le 11 *décembre.* — Un échantillon d'urine fraîche n'ayant pas les raies d'oxyhémoglobine agit *in vitro* sur les globules du malade en les rendant jaune noirâtre sans les détruire.

Le 3 avril: Urine des 24 heures alcaline contient hémoglobine mais pas de globules rouges après centrifugation.

NaCl = 4 grammes pour 1 000.

$\Delta = -0^{\circ},78.$

Action globulicide légère sur globules normaux *in vitro.*

Autre échantillon d'urine examinée aussitôt après l'émission :

Hémoglobine certaine.

Réaction acide.

NaCl = 9 grammes pour 1 000.

$\Delta = -0^{\circ},81.$

Action globulicide légère sur globules normaux après 2 heures d'étuve *in vitro.*

Cette observation est un exemple très net d'hémoglobinurie

d'origine urinaire, l'absence d'hémoglobine en liberté dans le sang, l'action globulicide de l'urine *in vitro* en sont la preuve.

Les signes cliniques évidents de néphrite ne laissent pas de doute sur l'origine rénale des hémorragies qui ont occasionné l'hémoglobinurie.

On voit encore par le Δ et le dosage de NaCl que l'action globulicide peut s'exercer en dehors de l'osmo-nocivité.

N° 15, salle Bouillaud, Charité (Obs. que nous avons publiée à la *Soc. méd. des hôp.*).

Le 2 *décembre*. — Ce malade atteint de néphrite chronique absolument certaine par les signes cliniques émet des urines rouges. Examinées au spectroscope ces urines donnaient les deux bandes d'absorption caractéristiques de l'oxyhémoglobine. Centrifugées on ne trouve dans le culot aucun globule rouge. Le Δ = — 0°,79. Il s'agit donc d'une hémoglobinurie évidente.

Le 3 *décembre*. — Même aspect des urines; après centrifugation on trouve quelques rares globules dans le culot. Les deux raies spectroscopiques persistent dans le liquide centrifugé. Le Δ de l'urine est — 0°,54 ; NaCl = $4^{gr},7$ pour 1 000. Le sérum est de coloration normale.

L'urine détruit *in vitro* les globules de l'individu normal et les globules du malade lui-même lorsqu'on les met à son contact.

Le diagnostic ne peut être douteux, ce malade présentait de l'hémoglobinurie sans hémoglobinémie : l'hémoglobinurie était due à l'action globulicide de l'urine, comme cela a été démontré par l'expérience *in vitro*. — Étant donnés le point de congélation de l'urine et le chiffre des chlorures, nous devons admettre que l'urine a agi par toxicité vraie et non par osmo-nocivité.

N° 17, salle Pidoux, hôp. Tenon.

Le 19 *janvier* 1902, étant de garde à l'hôpital, nous sommes appelé auprès de ce malade entrant du jour. Sa température était 40°, il avait une dyspnée intense, la face cyanosée, il était en véritable état d'asphyxie, les urines donnent un abondant précipité d'al-

bumine. Il existe de la congestion pulmonaire. Une saignée de 350 grammes est faite aussitôt, le sérum qui transsude est clair de coloration normale, au spectroscope on voit deux raies très pâles d'oxyhémoglobine. Ce malade mourut quelques heures plus tard dans le courant de la nuit. A l'autopsie on vit qu'il n'existait qu'un seul rein présentant des hémorragies légères.

La recherche de l'albumine avait été faite rapidement dans une demi-obscurité et nous n'avions pas pris garde à la coloration de l'urine. Quelques instants après la saignée, ayant transporté l'urine à la clarté d'un bec de gaz pour l'examiner, nous fûmes frappé de sa coloration rouge cerise, l'urine était en outre claire et transparente. Le spectroscope montrait les raies très foncées de l'oxyhémoglobine. Le dépôt de l'urine contenait, en outre, quelques cylindres hématiques. Les chlorures dosés étaient de $2^{gr},25$ pour 1 000.

Cette observation n'a pas au premier abord la netteté des observations précédentes, car nous avons été empêché ici de faire la démonstration *in vitro* de l'action globulicide de l'urine. Cependant on ne saurait invoquer dans ce cas une hémoglobinurie sanguine, en effet le sérum de la saignée était macroscopiquement normal (pas même coloré en rose sous une grande épaisseur). Les raies pâles d'oxyhémoglobine que nous avons trouvées dans ce sérum s'expliquent facilement par une action mécanique ; il suffit pour cela d'une destruction très minime des globules rouges au cours de la saignée ou de la coagulation ou pendant le transport de la palette de sang de la salle des malades au laboratoire. Et d'ailleurs cette quantité d'hémoglobine aurait été beaucoup trop faible pour donner de l'hémoglobinurie.

Les hémorragies rénales trouvées à l'autopsie, les

cylindres rencontrés dans l'urine font au contraire présumer avec de grandes chances de probabilités qu'il y a eu hémorragie rénale et dissolution des hématies dans une urine fort peu concentrée puisqu'elle ne contenait que $2^{gr},25$ de NaCl pour 1000.

L..., 65 ans, sculpteur sur bois. N° 9, salle Barth, Tenon.

Il entre le 7 septembre 1901, se plaignant de céphalée fréquente, de dyspnée, de toux.

Antécédents héréditaires. — Rien de particulier.

Il a un fils soigné à l'hôpital de Berk. Sa fille est morte récemment de tuberculose galopante. D'après les commémoratifs il aurait eu, il y a dix ans, une poussée de néphrite aiguë. En dehors de la céphalée et de la dyspnée on note chez lui de la pollakyurie, la sensation de doigt mort, des bourdonnements d'oreille, quelques troubles oculaires de la cryesthésie. Il a des crampes dans les mollets et du torticolis. La face est pâle et un peu bouffie. Le pouls est tendu, l'artère temporale est sinueuse et saillante, il existe de l'hypertrophie cardiaque avec léger bruit de galop. A l'auscultation des poumons on entend des râles de bronchite généralisés et de la congestion de la base du poumon droit.

Le malade a eu à plusieurs reprises des vomissements.

A son entrée les urines contiennent de l'albumine, leur réaction est acide, leur coloration est rouge, les deux raies d'oxyhémoglobine et la teinte rouge persistent très nettes après centrifugation. La partie centrifugée de l'urine contient un léger dépôt de globules rouges.

Dans cette observation trois points sont certains : la présence d'hémoglobine en liberté dans l'urine, la lésion rénale évidente par la clinique, et l'hémorragie de l'appareil urinaire démontrée par le dépôt de globules rouges trouvé après centrifugation ; or l'urine n'était pas globu-

licide *in vitro*. Ce fait à lui seul semblerait faire conclure que l'hémoglobinurie n'était pas due à l'action nocive de l'urine, et si nous avons cité cette observation qui paraît aller contre notre théorie c'est que nous voulons précisément montrer maintenant qu'une hémoglobinurie peut être d'origine urinaire sans que l'urine soit globulicide *in vitro*.

Hématuries transformées volontairement en hémoglobinurie.

B..., 16 *ans, passementier. N° 27, salle Barth, Tenon.*

Il entre à l'hôpital le 22 mars 1902 parce qu'il a remarqué que depuis deux ou trois jours son urine est rouge, de plus il tousse, il a de la céphalée et une fièvre légère.

Antécédents héréditaires. — Rien à noter.

En 1901 il a eu une maladie infectieuse dont il ne peut dire le nom, il se rappelle seulement qu'il a eu une éruption de plaques rouges, peut-être s'agissait-il d'une scarlatine.

A son entrée il semble avoir de la grippe, sa température est de 39°,5, il a de l'amygdalite et l'auscultation révèle des râles de bronchite dans les poumons. Cet état grippal est léger et ne persiste pas.

22 *mars*. — L'urine est rouge et contient de l'albumine, sa réaction est neutre ou légèrement alcaline.

$$\Delta = -1°,58.$$

La coloration rouge et les raies spectroscopiques de l'oxyhémoglobine persistent après centrifugation. La centrifugation donne un abondant dépôt de globules rouges non détruits.

Cette urine n'est pas globulicide *in vitro*.

23 *mars*.

A 9 heures du matin il urine :

Réaction alcaline.

$$\Delta = -1°,42.$$

Coloration rouge.

Hémoglobine en liberté.

Abondant dépôt globulaire après centrifugation.

De 9 heures à 10 h. 45 il absorbe un litre de tisane.

A 11 heures il urine de nouveau.

Cette urine est claire, transparente, de coloration rouge groseille donnant les raies caractéristiques de l'oxyhémoglobine. On ne trouve pas de globules rouges après centrifugation.

Sa réaction est alcaline.

Le Δ est tombé à — 0°,37.

Deux gouttes de sang du malade mises dans 6 centimètres cubes de cette urine sont immédiatement laquées. D'autre part du sang du malade placé dans de l'eau salée isotonique et centrifugé montre qu'il n'existe pas d'hémoglobine en liberté dans le sang. Du sérum du malade provenant de deux ventouses scarifiées appliquées à la région lombaire conduit à la même conclusion. Ce sérum n'est d'ailleurs pas globulicide pour le sang d'homme normal ni pour les hématies du malade.

Le 12 *avril* 1902, le malade sort de l'hôpital n'ayant plus dans l'urine que des traces d'albumine.

Le 29 *avril*, il rentre de nouveau et ses urines contiennent de l'hémoglobine libre en grande quantité. La température a été froide les jours précédents, le malade est sorti, c'est ce qui explique cette nouvelle poussée.

N° 21, salle Nélaton, Prostatique.

(Urine examinée grâce à l'obligeance de notre collègue Grégoire.)

Le 14 *avril* 1902.

Urine fraîche légèrement acide.

L'urine centrifugée montre un dépôt abondant de globules rouges noirâtres altérés; le liquide centrifugé est de coloration franchement rose et donne les deux raies spectroscopiques de l'oxyhémoglobine.

Il y a donc à la fois hématurie et hémoglobinurie.

15 *avril.*

A 10 h. 30 du matin il urine :

Urine neutre.

Dépôt abondant de globules rouges après centrifugation.

$\Delta = - 0°,50$.

Cette urine n'est pas globulicide *in vitro* pour les globules normaux.

De 10 h. 30 à 11 h. 30 le malade boit 1 litre de tisane.

A midi il urine de nouveau :

Urine neutre.

Coloration rose.

Raies spectroscopiques nettes.

Pas de globules après centrifugation.

$\Delta = - 0°,23$.

Les globules rouges sont instantanément laqués *in vitro* dans ce dernier échantillon d'urine.

Voilà donc encore deux observations d'hémoglobinurie urinaire typiques :

Elles nous montrent comment par un changement dans l'alimentation une urine peut, d'un moment à l'autre, être ou n'être pas globulicide. Nous voyons, dans ce cas, le Δ varier très rapidement de — 1°,42 à — 0°,37 et dans l'autre de — 0°,50 à — 0°,23. On sait quelle influence ont les repas sur la composition de l'urine. On sait aussi qu'une urine peut être, en quelques heures, acide, neutre ou alcaline. Souvent il s'écoule plusieurs heures entre deux mictions, pendant ce temps l'urine sécrétée s'accumule dans la vessie, globulicide à un moment elle donne de l'hémoglobinurie dans la vessie, non globulicide une heure plus tard elle laisse intacts les globules rouges si l'hémorragie rénale, uretérale ou vésicale

a continué. Finalement, on a au moment de la miction à la fois hémoglobinurie et hématurie. Et ceci nous explique comment une urine a pu être globulicide dans la vessie alors qu'une heure plus tard au moment de la miction elle n'est plus globulicide *in vitro*.

Voici un exemple *d'hémoglobinurie incomplète* qui est susceptible de l'explication que nous apportons (Urine d'une malade de la ville due à l'obligeance de notre maître, M. le Dr Launois).

Malade ayant des hématuries d'origine vésicale probablement calculeuses.

$$\Delta = -1{,}27.$$
$$NaCl = 8^{gr},95.$$

Après longue centrifugation cette urine garde une teinte rouge très prononcée, elle contient de l'hémoglobine libre en grande quantité.

La partie centrifugée renferme beaucoup de globules rouges, des cellules desquamées de la muqueuse vésicale et pas de cylindres.

La destruction globulaire n'a pas été ici totale, soit que la composition de l'urine ait varié dans le temps qui a précédé la miction, soit que le pouvoir globulicide de l'urine ait été neutralisé, épuisé par le grand nombre de globules à détruire.

Ce phénomène est bien connu de ceux qui se sont occupés d'hémolyse depuis les recherches de MM. Hedon et Bordet.

Hémoglobinurie transformée volontairement en hématurie.

N° 13 bis, salle Barth, hôp. Tenon.

Malade ayant des symptômes non douteux de néphrite avec albuminurie, 4 grammes pour 1 000.

21 *avril* 1902.

Urine neutre ou légèrement alcaline.

Coloration rouge.

Raies d'oxyhémoglobine persistant après centrifugation ; partie centrifugée : quelques globules rouges et quelques blancs.

$$\Delta = -0°,82.$$

NaCl = 8gr,7 pour 1 000.

Urine non globulicide *in vitro.*

23 *avril.*

A 10 heures du matin le malade urine.

Réaction neutre.

Urine transparente et rouge.

Persistance des raies d'absorption et de la coloration après centrifugation.

Globules rouges peu nombreux dans la partie centrifugée.

$$\Delta = -0°,62.$$

NaCl = 5gr,6 pour 1 000.

Cette urine n'est pas globulicide *in vitro.*

De 10 heures à 10 heures un quart le malade prend le mélange suivant :

NaCl : 8 grammes.

Sirop d'écorces d'oranges amères : 25 grammes.

Julep gommeux : 100 grammes.

A 11 heures il urine.

Les caractères de l'urine sont changés.

Elle n'est plus transparente.

Elle est de coloration brunâtre.

L'urine centrifugée n'est pas rouge et donne à peine deux raies très pâles au spectroscope. Dépôt abondant de globules après centrifugation.

$$\Delta = -0°,74.$$

NaCl = 7 grammes pour 1 000.

Non globulicide *in vitro.*

Nous avons fait ici l'inverse de ce que nous avions fait plus haut, alors que nous avions transformé volontairement une hématurie en hémoglobinurie, nous avons changé une hémoglobinurie en hématurie. Ce phénomène s'explique tout naturellement par le relèvement de l'isotonie qui a suffi à protéger les globules rouges.

Le Δ ayant passé de —0°,62 à —0°,74 et

NaCl de 5,6 à 7 grammes pour 1 000.

Nous pensons que l'administration de chlorure de sodium peut être d'un précieux secours pour diagnostiquer la nature d'une hémoglobinurie. Nous avons vu dans plusieurs cas d'hémoglobinurie urinaire la centrifugation ne donner aucun globule rouge. C'est qu'alors l'action hémolysante de l'urine était intense. Si l'hémolyse est due à l'osmo-nocivité, l'administration de chlorure de sodium relèvera l'isotonie de l'urine et l'on y trouvera des globules rouges non détruits ; si l'hémolyse est due à une cause différente de l'osmo-nocivité le chlorure de sodium en relevant l'isotonie de l'urine diminuera l'action de la substance globulicide et l'on aura chance encore de trouver des globules rouges intacts. On sait en effet qu'en général les substances globulicides sont d'autant moins puissantes que leur milieu d'action est plus concentré.

Hémoglobinuries méconnues.

Action de l'urine in vitro sur l'oxy-hémoglobine. — Nous avons vu plus haut que l'acide hippurique avait non seulement une action globulicide pour le sang humain mais encore pouvait modifier l'hémoglobine jusqu'à faire

disparaître la coloration rouge et les bandes d'absorption de ses solutions peu concentrées. Il était intéressant de savoir si l'urine avait une semblable propriété. Nous l'avons cherché et nous l'avons trouvé assez souvent, beaucoup plus souvent même que l'action globulicide qui est relativement rare vis-à-vis des globules humains tout au moins. Pour mettre en lumière ce phénomène on fait une solution d'hémoglobine en laquant du sang dans de l'eau distillée et l'on ajoute quelques gouttes de cette solution à de l'urine jusqu'à apparition des deux raies nettes au spectroscope. Au bout d'une demi-heure, une heure à deux heures d'étuve à 37° on regarde de nouveau l'urine au spectroscope et on la compare avec un échantillon de même urine additionnée de même proportion d'hémoglobine. On peut ajouter à certaines urines une quantité assez notable d'hémoglobine et l'on voit la teinte rose de l'urine et les raies spectroscopiques disparaître peu à peu. La teinte rose est remplacée par une teinte jaunâtre, brunâtre.

		APRÈS 1 HEURE D'ÉTUVE
5 cc. urine H. normal +	Hémoglobine jusqu'à apparition de raies spectroscopiques nettes.	= disparition des raies, teinte jaunâtre.
5 cc. — 1 *bis*, S. Barth., pneumonie +	—	= —
5 cc. — 13, S. Barth., f. typhoïde guérie +	—	= —
5 cc. — 15 *bis*, S. Barth., érythème noueux +	—	= —
5 cc. — 10, S. Barth., cardiaque +	—	= affaiblissement notable des raies spectroscopiques.
5 cc. — 2, S. Couverchel, cancer du foie +	—	= —
5 cc. — 14, S. Couverchel, cirrhose +	—	= peu de modifications des raies spectroscopiques et de la teinte de l'urine.

Influence de l'acidité. — Toutes ces urines étaient fraîches et acides, la moins acide était la dernière, précisément celle qui donnait le phénomène avec le moins de netteté.

Nous avons d'autre part étudié comparativement des urines acides et les mêmes échantillons neutralisés par la soude. 5 centimètres cubes d'urine acide d'homme normal sont additionnés d'oxy-hémoglobine jusqu'à ce que les raies spectroscopiques soient très nettes.

5 centimètres cubes de même urine neutralisée par la soude sont additionnés d'une quantité égale d'oxy-hémoglobine. La disparition des caractères de l'hémoglobine est des plus nette dans le premier tube alors que dans le second les deux raies spectroscopiques persistent très nettes après deux heures de séjour à l'étuve à 37°.

	APRÈS 1 H. D'ÉTUVE
N° 2 Salle Barth. Pneumothorax.	
5 cc. Urine acide additionnée d'hémoglobine jusqu'à apparition des raies spectroscopiques nettes. .	Disparition des caractères de l'oxy-hémoglobine.
Urine neutralisée.	Pas de disparition.
— chauffée.	Disparition.
N° 10 Salle Barth. Cardiaque asystolique.	
5 cc. Urine acide.	Disparition.
— neutralisée..	Pas de disparition.
— chauffée.	Disparition.
N° 26 Salle Barth. Adénolipomatose.	
5 cc. Urine neutre.	Pas de disparition.
— chauffée.	—
Homme normal.	
5 cc. Urine neutre.	Pas de disparition.
— chauffée.	—

Influence du chauffage. — On pouvait se demander si le phénomène n'était pas dû à une substance agissant en milieu acide, si cette substance existe nous pouvons dire tout au moins qu'elle n'est pas détruite par le chauffage à 58°. Le tableau précédent où nous avons donné quelques-uns des résultats obtenus nous montre clairement que le chauffage pendant 15 minutes à 58° n'a pas modifié la propriété de l'urine vis-à-vis de l'hémoglobine.

Importance de ce phénomène en clinique. — Si l'urine est capable d'altérer ainsi les caractères de l'hémoglobine au point de faire méconnaître son existence *in vitro,* il y a lieu de croire qu'elle peut agir ainsi dans la vessie et faire méconnaître une hémoglobinurie légère qui a existé et qui n'a plus au moment de la miction ses caractères : couleur et raies spectroscopiques. Et de fait cela peut se produire, une semblable urine se reconnaîtra à son aspect, jaunâtre, enfumé, aspect identique à celui que prend une urine contenant de l'hémoglobine quand on a fait *in vitro* l'expérience ci-dessus mentionnée. Ces caractères sont sans doute difficiles à décrire, mais lorsqu'on les a bien vus il est rare de se tromper. Si cependant on hésite, il est une recherche qui ne trompe pas : quelles que soient les transformations de l'hémoglobine (dans lesquelles nous n'avons pas à entrer) on devra toujours chimiquement retrouver le fer qui entre dans sa constitution.

Recherche du fer. — Pour faire cette recherche nous avons employé la méthode de M. Lapicque soit telle qu'il l'a indiquée lui-même, soit avec la modification suivante

que nous avons introduite après avis de M. Meillère :

1° Évaporation de l'urine additionnée de quelques gouttes d'acide nitrique ;

2° Calcination ;

3° Reprise des cendres par HCl étendu ;

4° Addition de traces de sulfate d'alumine

3 à 5 gouttes d'une solution de { Sulfate d'alumine, 50 grammes ; Eau. . . 250 grammes ;

5° Précipitation de phosphate de fer par ammoniaque puis acide acétique ;

6° Bain-marie pendant 24 ou 48 heures ;

7° Centrifugation ;

8° Après centrifugation lavage à chaud avec eau acidulée par acide acétique ;

9° Reprise du précipité par HCl étendu puis addition de sulfocyanure d'ammoniaque qui donne la réaction rouge du fer.

La centrifugation est dans ce cas un moyen commode et rapide, les traces d'alumine introduites ont pour but d'augmenter légèrement le précipité et de faciliter la centrifugation, il est possible que dans des dosages très précis elles amènent une légère cause d'erreur mais nous n'apportons pas ici de dosages. Nous nous sommes contentés de rechercher soit avec la méthode de Lapicque, soit avec la modification ci-dessus la présence du fer dans l'urine. Nous avons opéré parallèlement avec des quantités semblables d'urines d'hommes normaux et d'urines que nous supposions avoir été hémoglobinuriques avant l'émission.

Si nous nous reportons plus haut à l'observation du n° 11, salle Barth, nous voyons que cette urine fut plusieurs fois hémoglobinurique et globulicide, le 3 avril en particulier elle avait ces propriétés.

Le premier avril l'urine de ce malade examinée au spectroscope après l'émission ne donnait pas les deux raies d'oxyhémoglobine, cependant son aspect violâtre fit supposer qu'elle avait dû contenir de l'hémoglobine avant l'émission. La recherche du fer faite avec le procédé de M. Lapicque montra en effet que le fer existait en quantité très appréciable. Une quantité égale d'urine normale traitée de la même manière ne donnait pas de teinte appréciable avec le sulfocyanure d'ammoniaque.

Le 4 avril même aspect rougeâtre, violâtre de l'urine, la centrifugation ne donne pas de globules rouges, les bandes d'oxyhémoglobine n'existent pas au spectroscope. (Or la veille il y avait eu hémoglobinurie nette, voir observation.)

La recherche du fer conduit à une coloration rouge foncé avec le sulfocyanure d'ammoniaque, donc là encore il y avait eu hémoglobinurie méconnue.

Par contre dans la même urine :

Le 15 avril on en trouve que des quantités très minimes de fer.

On peut de cette manière savoir si une hémoglobinurie terminée cliniquement n'existe plus en réalité, même dans la vessie.

Ainsi le 8 avril on pense que l'hémoglobinurie du n° 27 de la salle Barth (voir plus haut) qui existait à la fin de mars est terminée, mais pour s'en assurer on

fait la recherche du fer qui est négative. L'hémoglobinurie est donc terminée au moins momentanément.

Nous avons également décelé la présence du fer dans l'urine du n° 20, salle Couverchel (voir plus haut), alors que l'hémoglobinurie paraissait douteuse.

Nous dirons en conclusion qu'il faut dans le cas d'hémoglobinurie peu accentuée examiner l'urine aussitôt après l'émission ; les caractères de l'hémoglobine pouvant s'altérer rapidement par action de l'urine et aussi par des actions microbiennes, etc. Nous avons vu en effet des solutions faibles d'hémoglobine perdre leurs caractères par l'action de microbes ensemencés par l'air du laboratoire (1).

Frappé de ce fait que sans des recherches assez délicates pour un clinicien une hémoglobinurie minime et par conséquent l'hémorragie causale pouvait passer complètement inaperçue, nous avons pensé qu'il pouvait en être ainsi dans des cas de néphrite.

Nous avons recherché le fer dans l'urine de trois malades dont deux (8 et 17 salle Couverchel) étaient atteintes de néphrite chronique et un autre d'albumine au cours de la pneumonie (n° 20, salle Barth). On n'avait jamais remarqué chez ces malades ni hématurie, ni hémoglobinurie, or l'urine du n° 17, salle Couverchel, 8 avril et n° 20, salle Barth, 21 avril, contenaient une quantité assez notable de fer à en juger par la teinte foncée obtenue

(1) Nous poursuivions des recherches sur ce sujet quand parut un travail de M. Marcel Labbé avec des résultats idendiques aux nôtres (action chimique des microbes sur le sang. *Soc. biol.*, 4 août 1900.)

avec le sulfocyanure d'ammoniaque tandis que l'urine n° 8, Couverchel, ne donnait qu'une teinte peu appréciable. L'urine du 17, Couverchel, fut reconnue globulicide. Il est donc permis d'affirmer que des malades atteints de lésions rénales peuvent faire sans qu'on s'en doute : 1° de petites hémorragies ; 2° transformation de l'hémorragie en hémoglobinurie ; 3° altération de l'hémoglobine la faisant passer inaperçue au moment de la miction. Tous ces phénomènes se passant dans la vessie sont inappréciables cliniquement ainsi que nous l'avons montré.

Dans l'exposé que nous venons de faire de l'action de l'urine sur l'hémoglobine nous n'avons pas la prétention de donner une explication chimique, nous ignorons quelles transformations subit l'hémoglobine, nous affirmons seulement que dans certaines urines en général acides, les caractères de l'oxyhémoglobine couleur et bandes d'absorption se modifient ou disparaissent à tel point que si l'on n'est pas prévenu l'hémoglobinurie passe forcément inaperçue. Le même phénomène peut se produire chez les animaux de laboratoire et il a une importance non seulement clinique, mais expérimentale.

Fausses hémoglobinuries.

D'après la définition que nous avons adoptée, l'hémoglobinurie est « le pissement d'hémoglobine ». C'est l'urine et l'hémoglobine libre mélangées intimement au moment de la miction. Ainsi toute destruction de globules rouges dans l'urine consécutive à la miction n'est

pas une hémoglobinurie. Il est donc important d'examiner l'urine aussitôt après la miction, car toute action globulicide, microbienne ou autre pourra donner lieu à une hématurie minime les caractères d'une hémoglobinurie. Le sang d'un organe voisin se mélangeant à une urine globulicide au moment de la miction constitue également une fausse hémoglobinurie. Nous en avons observé quelques exemples.

N° 16, salle Couverchel. Cirrhose, ictère.

Le 21 *février* 1902, cette malade émet des urines roses qui, après centrifugation, conservent cette coloration et présentent les deux raies caractéristiques de l'oxyhémoglobine.

La partie centrifugée montre un petit dépôt de globules rouges.

Cette malade avait eu une perte légère de sang qui, tombant dans une urine globulicide, s'était laqué ; le phénomène disparaît avec la perte. A un examen rapide on aurait pu penser ici à une hémoglobinurie, car la malade ayant atteint l'âge de la ménopause n'avait pas eu ses règles depuis huit mois.

N° 17, salle Couverchel. Néphrite chronique.

Le 17 *avril* 1902, l'urine de cette malade est rouge. Après centrifugation elle reste rouge, montre les deux bandes d'oxyhémoglobine et ne donne, dans la partie centrifugée, aucun globule rouge. Il y a donc là hémoglobinurie totale, mais c'est une fausse hémoglobinurie, car la malade a ses règles et le phénomène disparaît avec leur cessation.

N° 1, salle Louis à la Salpêtrière, 90 *ans. Cachexie.*

Le 17 *juin*, l'urine de cette malade (entrante à l'hôpital) est rouge groseille, transparente et conserve ces caractères et les deux bandes d'oxyhémoglobine après centrifugation.

Il existe un petit dépôt de globules rouges après centrifugation.

A l'examen de la malade on trouve une petite ulcération vulvaire saignante et une tumeur utérine.

Deux heures après la malade est sondée et l'urine est absolument normale.

Voilà donc des exemples nets de fausse hémoglobinurie.

Pour éviter toute cause d'erreur il est donc utile d'examiner d'une part l'urine fraîche et d'autre part de se mettre en garde contre une hémorragie d'un organe voisin de la vessie ou de l'urètre et en particulier de l'appareil génital chez la femme.

Tableau synoptique de l'hémoglobinurie urinaire.

ÉTIOLOGIE

Néphrites (influence du froid sur les poussées congestives de néphrites).

Toutes les causes d'hémorragie du rein, de l'uretère, de la vessie, urètre postérieur.

Influence du régime lacté, des boissons abondantes sur l'osmonocivité.

SIGNES

Urines rouges, raies spectroscopiques, sérum normal.

Signes concomitants dépendant d'une affection de l'appareil urinaire.

FORMES

Hémoglobinurie totale (pas de globules après centrifugation).

Hémoglobinurie partielle (hémoglobinurie et hématurie, il reste des globules rouges dans l'urine après centrifugation).

Hémoglobinurie par osmo-nocivité (destruction des globules

rouges dans une urine beaucoup moins concentrée que le sérum sanguin, abstraction faite de l'urée).

Hémoglobinurie par l'acidité ou toxicité vraie.

DIAGNOSTIC

Positif de l'hémoglobinurie, couleur, raies spectroscopiques, action globulicide de l'urine, parfois stromas.

Différentiel avec hématurie : après centrifugation dans ce cas disparition des raies spectroscopiques dans le liquide centrifugé et globules rouges dans le culot.

Avec hémoglobinurie globulaire : sérum coloré fortement par l'hémoglobine.

Avec l'hémoglobinurie musculaire : froid, frisson, travail musculaire, pas d'action globulicide de l'urine.

Avec les fausses hémoglobinuries : l'urine retirée par cathétérisme ne contient pas d'hémoglobine.

ÉVOLUTION

Dépend de l'affection rénale ou urinaire causale.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Lésions de néphrite avec hémorragies ou lésions de l'affection causale.

PATHOGÉNIE

Destruction partielle ou totale des globules rouges tombés dans une urine globulicide.

Action globulicide de l'urine par osmo-nocivité, acidité, toxicité vraie démontrée *in vitro* et dans l'organisme.

L'action de l'urine sur l'hémoglobine mise en liberté peut se prolonger et faire disparaître les caractères de celle-ci et par conséquent faire méconnaître une hémoglobinurie.

CONCLUSIONS

Une seule pathogénie ne saurait expliquer tous les cas d'hémoglobinurie.

Il existe suivant la pathogénie trois variétés d'hémoglobinuries.

Hémoglobinurie globulaire,
— musculaire,
— urinaire.

L'hémoglobinurie globulaire reconnaît pour cause la destruction des globules rouges dans le sang circulant par un agent nocif pour ces globules. L'élimination de l'hémoglobine mise en liberté se fait par le rein quand la destruction rapide des globules rouges correspond à $\frac{1}{57}$ de la masse totale du sang ou à 1,30 par kilogramme du poids du corps ou mieux au chiffre de 0,230 pour 100 d'hémoglobine libre dans le plasma sanguin. Les modifications de pression, les actions directes ou indirectes sur le cœur, le pneumogastrique, le foie, la rate, le rein, etc., modifient peu le passage de l'hémoglobine dans le rein. Ce passage est dû au travail des cellules

des tubes du rein sous la dépendance de la tension *osmotique* de l'hémoglobine libre dans le sang circulant.

Hémoglobinurie musculaire. — L'hémoglobinurie du cheval est avant tout caractérisée par des symptômes et des lésions musculaires. Il existe les plus grandes analogies entre l'hémoglobinurie du cheval et l'hémoglobinurie à frigore de l'homme. Les causes, le début, la plupart des symptômes, l'évolution, la durée, la terminaison, les récidives sont les mêmes dans les deux cas.

L'hémoglobinurie musculaire que nous avons réalisée expérimentalement chez le chien montre comment par ses lésions, ses contractures, ses contractions fibrillaires le muscle peut laisser échapper son hémoglobine propre. Elle montre avec quelle facilité l'hémoglobine du muscle contrairement à l'hémoglobine des globules traverse le rein. Elle explique l'albuminurie et permet de concilier les cas où le sérum sanguin a été trouvé teinté par l'hémoglobine pendant la crise et ceux où il a paru normal. Enfin elle permet de concevoir comment la fatigue musculaire, et le tremblement intense occasionné par le froid chez des sujets prédisposés peut déterminer le passage de l'hémoglobine propre du muscle dans le sang et de là dans l'urine.

Hémoglobinurie urinaire. — L'urine humaine peut être destructive pour les globules rouges soit par sa faible concentration (osmo-nocivité), soit par l'action globulicide des substances qui entrent dans sa composition. Une hémorragie quelconque (surtout si elle est peu

abondante) de l'appareil urinaire, depuis le glomérule du rein jusqu'à la vessie, y compris, se traduira extérieurement en tant qu'hémoglobinurie et non en tant qu'hématurie si l'urine est globulicide.

On peut en variant l'absorption d'eau ou de chlorure de sodium transformer une hématurie en hémoglobinurie urinaire et vice versa.

L'action prolongée de l'urine sur l'hémoglobine modifie les caractères de cette dernière et peut faire méconnaître une hémoglobinurie légère.

Il existe des fausses hémoglobinuries urinaires.

Vu :
Le Président de Thèse,
J. DEJERINE.

Vu :
Le Doyen,
M DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
LIARD.



Fig. 1. — Lésions musculaires dans l'hémoglobinurie (d'après une préparation due à l'obligeance de M. Lucet).

Muscles de cheval mort au cours d'une crise d'hémoglobinurie. Gros. : obj. 4 o^{c},1. On voit de place en place des fibres musculaires dégénérées.



Fig. 2. — Lésions musculaires dans l'hémoglobinurie

Même préparation que figure précédente avec grossissement plus fort : obj. 8 o^c,1.
Au centre fibres dégénérées très nettes.

BIBLIOGRAPHIE (1)

AFANASSIEF. — *Zeistschr. für klin. Med.*, 1883.

ASCARELLI. — Un caso di emoglobinuria da chinina. *Societa Lancisiana degli ospedali di Roma*, 7 juillet 1900.

ASCOLI. — Estrat. della *Clinica Medica*, Anno 1902, n° 1.

BABES. — Hemoglobinurie bactérienne du bœuf. *C. R. Acad. des Sciences*, octobre 1888.

BACALOGLU. — Granulie et hémoglobinurie. *Soc. Anat.* Paris, 7 mai 1897.

BASTIANELLI. — *Centralblatt für klin. Med.*, 1889.

BECART. — *Thèse Fac. méd.*, Paris, 1895.

BOAS. — *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* Leipzig, 1882.

BOISSON. — *Revue de médecine*, 10 mai 1896.

BOUCHARD. — Recherches expérimentales sur la toxicité des urines normales. *Soc. de biol.*, 6 décembre 1884.

— *C. R. Acad. des Sciences*, 22 mars 1886 et 29 mars 1886.

BOURSIER. — Gravelle oxalique et hémoglobinurie paroxystique ou a frigore. *Annales des maladies des organes gén. urin.*, 1892.

---

(1) Pour la bibliographie complète de l'hémoglobinurie, consulter article Hémoglobinurie, HÉNOCQUE. *Dict. encyclopédique des Sciences méd.* et STEMPEL. Die Hämoglobinurie. *Centralblatt für die Grenzgebiete der Medicin und Chirurg.*, 10 mars 1902 et 3 avril 1902.

Brault. — Hémoglobinurie. *Traité de méd.* de Bouchard et Brissaud, t. 5, p. 462.

Cabannes. — Voir Sabrazès.

Cadiot. — *Études de pathol. et de clin.* Paris, Asselin, 1899, p. 308.

Camus (Jean) et Pagniez. — Action globulicide de certaines urines. *Soc. de biol.*, 20 octobre 1900.

— — Influence de l'acidité et de l'alcalinité sur le pouvoir globulicide des urines. *Soc. de biol.*, 17 novembre 1900.

— — Un cas d'hémoglobinurie par action globulicide de l'urine. *Soc. méd. des hôp.*, 26 avril 1901.

— — Action globulicide des urines. Hémoglobinurie d'origine urinaire. *Journal de physiol. et de pathol. gén.*, juillet 1901.

— — Action de l'urine sur l'hémoglobine. *Soc. de biol.*, 26 avril 1902.

— — Hémoglobinurie d'origine musculaire. *C. R. Acad. des Sciences*, 11 août 1902.

— — Hémoglobinurie musculaire. *C. R. Acad. des Sciences*, 24 novembre 1902.

Carreau. — De la méthémoglobinurie quinique. Pointe-à-Pitre, 1891.

Chagnaud et Thézée. — *Arch. méd. d'Angers*, mars 1897.

Charrin. — *Traité de pathologie générale* de Bouchard, t. V. Hémoglobinurie.

Chauffard. — *Soc. méd. des hôp.*, 1895.

Cheron. — *Gaz. des hôp.*, 10 mai 1890.

Clément. — *Lyon Médical*, XXXIV, p. 81, 1880.

Cnopf. — *Münch. med. Wochenschrift*, 1895.

Courtois-Suffit. — Hém. parox. essent. et hérédo-syph. *Méd. moderne,* 2 mars 1895.

Comby. — *La médecine infantile,* 1895.

Cuffer et Regnard. — Action des mat. extractives de l'urine. *Soc. de biol.*, 24 mars 1877.

Dalche. — *Soc. méd. des hôp.,* 22 mai 1896.

Delabrosse. — *Thèse,* Paris, 1889.

Dickinson. — Hoemoglobinuria from muscular exertion. *Clin. Soc.* London, 1894.

Dieulafoy. — *Manuel de pathol. int.*, t. II, Masson, Paris.

Dreyfus-Brissac. — *Gazette hebd.,* 1881, p. 246.

Ehrlich. — *Deutsche med. Woch.,* 1881, n° 16.

Eitner. — *Berlin. klin. Woch.*, 1880, Bd. VII.

Fauquet. — Voir Sabrazès.

Fleischer. — *Berlin. klin. Woch.,* XVII, p. 681, 1881.

Friedberger et Frohner. — *Pathol. et thérap. des animaux domestiques* (trad. Cadiot et Ries, Paris, Asselin).

Garnier. — Voir Siredey.

Gilbert et Lereboullet. — *Soc. méd. hôp.* Paris, 1901. — *Thèse* de Lereboullet, p. 205. Paris, 1901.

Giraudeau. — *Arch. gén. de méd.*, 1889, p. 314.

Gull. — *Guy's Hospital R.* London, 1886.

Harley. — *Med. et chir. Transactions*, 1864, vol. LXVIII.

Hayem. — *Soc. méd. hôp.,* 10 février 1888.

— — 1889, p. 129.

— *Gazette hebd. de méd.* Paris, 1889.

— *Du sang,* 1889, Masson, Paris.

— *Leçons sur les maladies du sang.* Paris, 1900, p. 622.

Hayem et Gika. — *Soc. méd. hôp.,* 23 juillet 1897.

Hellens. — Voir Krogius.

Hénoque. — *Dict. encyclop. des Sc. méd.,* article Hémoglobinurie. *Soc. de biol.,* 1887.

Henrot. — *Union méd. du Nord-Est,* 1885.

Jeanselme. — *Traité de méd.* Brouardel et Gilbert, t. V, p. 573.

Jobelot. — *Rec. méd. vétér.* Paris, 1900, p. 151 et p. 287.

Kober. — Ueber Sulfonalvergiftung. *Central. für klin. Med.*, Bd. XIII, 1892.

Kobert et Kuessner. — *Berlin. klin. Woch.*, 1878, p. 635.

Kober. — Hämoglobinurie bei Stieltorsion eines Ovarioleystoms. *Centralbl. f. Gyn.*, 1901.

Koch. — *Zeitschrift für Hygiene und Infektion*, XXX, 1899.

Krogius et Hellens. — *Arch. méd. expérim.* Paris, 1894.

Krukenberg. — *Zeitschr. für Geburtsch. Gyn.*, Bd. XXI, 1891.

Labadie-Lagrave. — *Maladies du sang*, Bataille, Paris, 1893.

Lapicque. — Sur le dosage du fer. *Thèse Fac. méd.* Paris, 1895.

Lassar et Nassarof. — *Virchow's Archiv.*, Bd. XXIC et XXC.

Legendre. — *Soc. de pédiâtrie*, 1900.

Lépine. — *Revue mensuelle de méd. et de chir.*, 1880.

— — — 1881.

— *Soc. méd. des hôp.*, 24 février 1888.

Lereboullet. — *Thèse*, Paris, 1901.

Lesné et Ravaut. — *Soc. de biol.*, 14 décembre 1901.

Levaditi. — *Soc. de biol.*, mars 1902.

Lichtheim. — *Sammlung klinischer Vorträge.* Leipzig, 1878.

Loumeau et Peytoureau. — *Progrès médical*, 1er juin 1895.

Lucet. — De la congestion musculaire hémoglobinurique chez le cheval. *Rec. de méd. vétér.*, 1889.

— Hémoglobinurie parox. *a frigore* du cheval. *Rec. de méd. vétér.*, 1893.

— Id. *Bull. Soc. centr. méd. vét.*, 1894.

— Id. *Rec. de méd. vétér.*, 1894.

— Id. — 1899.

Mackensie. — *The Lancet.* London, 1879 et 1884.

Maheu. — Voir Simon.

Manson. — African hœmoglobinurie fever, *The Lancet*, 1893.

Marcano. — Voir Vaquez.

Mesnet. — *Arch. gén. de méd.*, mai 1881.

Michaelis. — *Deutsche med. Woch.*, 1901.

Murri. — *Rivist. clin. di Bologna*, 1879 et 1885.

— *Arch. ital. de biol.*, XXVIII, p. 377.

NASSAROF. — Voir LASSAR.
NAUNYN. — *Reichert's Archiv*, 1868.
NEISSER. — *Deutsche Zeitschr. f. Med.*, Bd. I, 1880.
PAILLOZ. — *Arch. de méd. et pharm. militaires*, septembre 1901.
PAGNIEZ. — *Thèse*, Paris, 1902.
PAVY. — *The Lancet*, 1865, II, p. 33.
PECORI. — Voir ASCARELLI.
PEYTOUREAU. — Voir LOUMEAU.
PONFICK. — *Virchow's Arch.*, 1876 et 1882.
— *Berlin. klin. Woch.*, 1883.
POTAIN. — *Gazette des hôp.*, 1891.
RALFE. — *The Lancet*, 1886-1888.
RAMLOT. — *Revue mens. méd. et chir.*, 1880.
RAVAUT. — Voir LESNÉ.
REGNARD. — Voir CUFFER.
ROBIN. — *Soc. méd. des hôp.*, 1888.
ROSENBACH. — *Berlin. klin. Woch.*, 1880, nos 10 et 11.
SABRAZÈS et CABANNES. — *Société de biol.*, 30 octobre 1897.
SABRAZÈS et FAUQUET. — *Société de biol.*, 1901, p. 273, 372, 463.
SAUNDBY. — *Med. Times and Gaz.* London, 1880, I, p. 476 et *ibid.*, 1882, I, p. 110.
SAVTCHENKO. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1901.
SCHINDELKA. — *Oester. Vierteljahr.*, 1888.
SIMON et MAHEU. — *Soc. de pédiâtrie*, 13 novembre 1901.
SIREDEY et GARNIER. — Sur un cas d'hémoglobinurie paroxystique. *Soc. méd. des hôp.*, 7 juin 1895.
SILVESTRINI. — *Rivista di clin. med.*, 5 mai et 30 juin 1900 et 1901, Firenze.
STADELMANN. — *Arch. f. exp. pathol.*, XIV, 1881.
STEMPEL. — Die Hämoglobinurie. *Centralbl. für die Grenzgebiete der Medizin und Chir.*, 10 mars 1902, 3 avril 1902.
STORCH. — *Centralbl. für klin. Med.*, Bd. XIII, 1892.
WAGNER. — *Deutsche Zeitschr. f. Chir.*, 1886, 23.
VAN ROSSEN. — Over paroxymale Hœmoglobinurie. Amsterdam, 1877.

Variot. — Hémoglobinurie paroxystique. *Journ. clin. et thérap. infantiles.* Paris, 1894.

Vaquez et Marcano. — *Soc. biol.*, janvier 1896.

— — *Arch. méd. exp.*, janvier 1896.

Vitali. — *Rivista critica di clin. medica*, 31 mars 1900, Firenze.

Woerth. — *Arch. f. Gyn.* Berlin, 1881, XVII.

Widal. — Exposé de titres. *Agrégation*, Paris, 1895.

TABLE DES MATIÈRES

CHARTRES. — IMPRIMERIE DURAND, RUE FULBERT.